FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1973

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

DO DUC Phong

Né le 1er mars 1941 à HANOI

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

C.E.S. de CARDIOLOGIE

Attaché-Assistant d'Histologie et d'Embryologie

au CHU PITIE–SALPETRIERE, FACULTE DE MEDECINE PARIS VI

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

MYOCARDIOPATHIES FAMILIALES

(A propos de deux observations)

Président : M. Y. BOUVRAIN, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE
1973

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

DO DUC Phong

Né le 1er mars 1941 à HANOI
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
C.E.S. de CARDIOLOGIE
Attaché-Assistant d'Histologie et d'Embryologie
au CHU PITIE–SALPETRIERE, FACULTE DE MEDECINE PARIS VI

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

MYOCARDIOPATHIES FAMILIALES

(A propos de deux observations)

Président : M. Y. BOUVRAIN, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents,

à qui je dois tout,
en témoignage de ma piété filiale.

A Evelyne,

avec ma tendresse infinie.

A mes Frères et Soeurs

A ma Famille

A mes amis

A mon Maître
Monsieur le Professeur Yves BOUVRAIN
Professeur de Clinique Cardiologique
Médecin des Hôpitaux de Paris.

qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse et de m'avoir accepté au sein de son Equipe à l'Hôpital Lariboisière,

en témoignage de mon admiration, de mon profond attachement et de ma gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544710_0029

A mon Maître regretté
Monsieur le Professeur Jean LENEGRE
Professeur de Clinique Cardiologique
Médecin des Hôpitaux de Paris,

Ses admirables leçons ont su me donner le goût de cette Discipline,

en témoignage de mon admiration profonde et de mon affliction.

A mon Maître
Monsieur le Professeur MACREZ
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris,

qui m'a guidé dans mes premiers pas en Cardiologie,

en témoignage de mon admiration et de mon profond attachement.

A Monsieur le Professeur FORTIN,

qui m'a toujours manifesté sa cordiale sollicitude, et ses conseils m'ont été précieux pour la réalisation de cette thèse, qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur SLAMA
Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Professeur GOURGON
Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux de Paris

je les remercie de leur Enseignement,

en témoignage de mon attachement affectueux.

A Monsieur le Professeur RACADOT
Professeur d'Histologie et d'Embryologie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin biologiste des Hôpitaux,

qui m'a fait redécouvrir l'Histologie et qui m'a fait l'honneur de me compter parmi ses collaborateurs,

en témoignage de ma gratitude, et de ma profonde admiration.

A mes Maîtres d'Externat

Le Professeur DUFOURMENTEL
Le Professeur THOYER-ROZAT
Le Professeur DENOIX
Le Professeur LEGER
Le Professeur DUBOST
Le Professeur MERKLEN
Le Professeur BLOCH-MICHEL
Le Professeur JAMAIN
Le Professeur MACREZ
Le Professeur BOUVRAIN

en témoignage de ma reconnaissance pour
leur Enseignement.

A Monsieur le Docteur NEZRY
A Monsieur le Docteur BOURTHOUMIEUX
du Laboratoire d'Hémodynamique de l'Hôpital Lariboisière

qui m'ont amicalement appris la technique difficile du Cathétérisme cardiaque,

en témoignage de ma reconnaissance.

A Madame MOUCHET

pour l'aide technique précieuse qu'elle m'a donnée, sans quoi ce travail ne pourrait être mené à bon port,
avec mes remerciements et ma déférence.

P L A N

	Pages
1 - Introduction.	1
2 - Observations cliniques : deux familles avec six cas.	3
3 - Historique des myocardiopathies familiales et Revue critique de la littérature.	23
4 - Etude clinique des myocardiopathies familiales	55
5 - Etude des manifestations cardiaques d'autres affections dégénératives héréditaires.	111
6 - Commentaires.	133
7 - Conclusions.	139
8 - Résumé.	143
9 - Bibliographie.	

o0o

INTRODUCTION

Si la connaissance médicale a atteint en Cardiologie un degré tel qu'il est permis à l'heure actuelle d'être efficace sur le plan thérapeutique, il est un domaine fort vaste où la spéculation est encore la règle et la conduite à tenir bien aléatoire : c'est celui des myocardiopathies idiopathiques.

Pourtant ce n'est pas là une notion récente. Dès le début de ce siècle, en 1901 exactement, JOSSERAND et GALLAVARDIN rapportaient déjà trois cas d'insuffisance cardiaque globale chez le sujet jeune entre vingt et trente ans, sans cause apparente et inaugurée par une dyspnée, une augmentation du volume cardiaque, et une évolution inéluctable et assez rapide vers la mort malgré les thérapeutiques. Le matériel anatomique ne révélait aucune cause, ni à l'examen macroscopique, ni à l'étude histologique. Faute d'argument étiologique précis, l'étiquette "myocardite subaiguë interstitielle" fut utilisée. Les travaux ultérieurs vont faire état de surcharge métabolique, d'agression microbienne, parasitaire ou même toxique, et de lésions coronariennes comme responsables de la myocardiopathie. En 1925, LAUBRY et WALSER, qui rapportaient plusieurs cas personnels et les groupaient avec ceux antérieurement décrits, proposaient le terme de "myocardie" à cette atteinte énigmatique du myocarde avec insuffisance cardiaque d'évolution relativement lente, pour l'opposer à la "myocardite". Comme hypothèse étio-pathogénique, ils rapprochaient les myocardiopathies primitives des maladies cardiaques par carence vitaminique (comme le béri-béri), ou par désordre endocrinien (comme les dysthyroïdies). Hypothèse féconde, puisque en effet un certain démembrement du cadre des myocardiopathies idiopathiques a pu être réalisé et on a opposé les myocardiopathies primitives aux myocardiopathies secondaires à un syndrome connu.

Ce qui conduit à définir la myocardiopathie primitive comme une "maladie affectant à l'évidence et d'emblée le muscle cardiaque d'une façon très prédominante sinon exclusive, en dehors de toute maladie antécédente connue, cardiaque ou générale" (LENEGRE). Une telle affection va se révéler dans trois circonstances majeures, c'est la découverte de :

- une insuffisance cardiaque,
- une cardiomégalie,
- un trouble du rythme,

qui vont se singulariser par le fait qu'aucun élément issu des investigations cliniques et para-cliniques ne permet de soulever l'hypothèse d'une cause : affection cardiaque antérieure ou maladie connue comme génératrice d'une cardiopathie.

Et, toujours dans le cadre de ces atteintes primitives du myocarde, une nouvelle entité clinique est mise à jour grâce à la technologie avancée des moyens d'investigation moderne : c'est la myocardiopathie obstructive, à laquelle sont attachés les noms de SOULIE en France et de BERCU aux U.S.A. en 1958.

Parmi ces formes dont l'étio-pathogénie reste obscure, l'enquête étiologique aboutit dans certains cas à la notion familiale. Et c'est à propos de deux observations récentes du Service que nous avons cherché les publications analogues dans la littérature et essayé de faire le point.

A la lueur de ce que nous avons appris (TREGER 1965, NASSER 1967, RYWLIN 1969, BAROLD 1970), il apparaît d'emblée que les cas familiaux intéressent aussi bien les formes obstructives que non obstructives, et que du reste on ne peut pas établir de frontière absolue entre les myocardiopathies primitives, notamment en ce qui concerne les formes hypertrophiques pures.

Il n'en reste pas moins que le cadre des myocardiopathies obstructives doit être maintenu, car en effet la gêne à l'éjection ventriculaire confère à cette entité clinique une autonomie indiscutable, tant sur le plan symptomatique, pronostique et évolutif que thérapeutique.

Par ailleurs, il en ressort qu'à travers les publications de myocardiopathies d'origine indéterminée et touchant plus d'un membre d'une même famille, la difficulté majeure reste la détermination de la lésion causale. Des hypothèses innombrables témoignent de notre ignorance totale en la matière, et certaines ont avancé les rapports éventuels avec d'autres affections familiales dégénératives qui comportent curieusement une véritable myocardiopathie primitive. Ceci nous amène à faire une incursion hors des limites des affections cardio-vasculaires pour espérer y découvrir, non pas tant la clé du problème, mais tout au moins une orientation éventuelle à nos recherches. Ainsi sont vues les affections neurologiques héréditaires comme la maladie de Friedreich et la maladie de Refsum, les dystrophies musculaires progressives et la maladie de Steinert et certains syndromes cardio-cutanés comme la maladie de Fabry et la lentiginose.

Si l'étude des formes familiales des myocardiopathies ne permet pas de résoudre l'énigme étio-pathogénique, elle ne reste pas moins d'une grande utilité sur le plan pratique, étant donné la fréquence de l'incidence familiale des myocardiopathies et la singularité séméiologique et évolutive qu'elles revêtent.

oOo

OBSERVATIONS CLINIQUES

Il s'agit de deux observations, chacune évoquant une histoire familiale de myocardiopathie d'origine indéterminée.

La première est celle de Monsieur B. J. chez qui, bien qu'un souffle cardiaque ait été connu depuis longtemps, l'apparition récente d'un bloc de branche gauche complet amène à subir un examen phono-mécanographique complet qui évoque une forme limite de myocardiopathie obstructive. Son frère aîné, souffrant de palpitations lors de son séjour aux U. S. A., a été diagnostiqué lui aussi comme atteint de myocardiopathie obstructive à Denver dans le Colorado. Sa mère est atteinte également de la même affection, et sa grand-mère est décédée du coeur.

La deuxième concerne une patiente de 16 ans, dont le gros coeur, le souffle systolique et les troubles conductifs à l'ECG inquiètent le médecin traitant qui demande alors une investigation cardio-vasculaire plus poussée. L'histoire familiale trouve un frère porteur d'un souffle non encore exploré, mais surtout une cousine morte subitement à 15 ans, une autre cousine de 19 ans diagnostiquée myocardiopathie obstructive et envoyée à l'intervention qui découvre avec surprise une forme hypertrophique sans gradient de pression, au stade de défaillance congestive.

Au total, deux observations comportant au moins 6 cas de myocardiopathie familiale.

OBSERVATION I - Famille BLA.

Monsieur BLA Jacky, 36 ans, est admis dans le Service sur les conseils du Professeur BOUVRAIN pour étude phono-mécanographique d'une myocardiopathie obstructive familiale avec apparition récente d'un bloc de branche gauche.

HISTOIRE DE LA MALADIE

- en 1955, à l'âge de 18 ans : découverte d'un souffle à la Médecine du Travail.

- en 1967 puis en 1971 : présence d'un souffle isolé, sans anomalie radiologique ni électrique.

- en Octobre 1971 : nouvelle consultation au cours de laquelle l'apparition récente d'un bloc de branche gauche complet est constatée, motivant alors son hospitalisation.

ANTECEDENTS

1) - Personnels : rien de particulier. Le patient est sportif et pratique le tennis.

2) - Familiaux : le frère et la mère sont tous deux porteurs de myocardiopathie familiale. La grand-mère est décédée d'une cardiopathie non précisée. Le patient a trois enfants âgés de 6, 4 et 2 ans et demi, en bonne santé. Par ailleurs, pas de notion de diabète, ni hypertension artérielle dans la famille.

SIGNES FONCTIONNELS

Aucune symptomatologie fonctionnelle, ni à l'effort, ni au repos.

EXAMEN CLINIQUE - le 8/11/1971.

Il s'agit d'un patient assez corpulent, en bonne santé apparente.

1) - Cardio-vasculaire :

- pouls régulier à 80 par minute, TA : 12, 5/6 aux deux bras, debout et couché.

- pas de frémissement, pas de signe de Harzer.

- souffle systolique type éjectionnel, modéré : 3 à 4/6, perçu à la pointe et à l'endapex, ne variant que très légèrement à l'inspiration, et n'irradiant que très faiblement à la pointe.

- pas de bruit de galop.

2) - L'examen général ne retrouve ni insuffisance cardiaque, ni autres maladies générales associées notamment ni affection neuro-musculaire, ni affection digestive.

LA RADIO

Coeur très légèrement augmenté de volume, avec un rapport cardio-thoracique de 0, 53. Les incidences obliques montrent une hypertrophie auriculaire gauche et ventriculaire gauche surtout avec peut-être une hypertrophie ventriculaire droite associée.

ECG

Rythme sinusal 80 par minute.

Ondes P normales, PR = 0, 17 seconde.

AQRS = -30°.

Ondes QRS fortement voltées et élargies à 0, 14 seconde, Sokolov =70mn.

Aspect QS en V1-V2. Déflexion intrinsécoïde = 0, 08 en V6: Bloc de branche gauche complet.

Troubles de repolarisation secondaire avec sous-décalage de ST en DI, DII, VL, V5 et V6 et onde T ample pointue et asymétrique.

Au total : Hypertrophie ventriculaire gauche et bloc de branche gauche complet.

LABORATOIRE

Groupe sanguin O Rhésus positif.

Hémogramme : GR = 5.400.000 N = 61 L = 35
E = 0 M = 4
GB = 8.500 B = 0

Hémoglobine = 16 grammes

Hématocrite = 47%

Vitesse de sédimentation = 1 - 3

B.W. négatif

Taux de prothrombine = 100%

Ionogramme sanguin : Na = 141 mEq/l RA = 26 volumes
Cl = 102 mEq/l Urée 0,40 g/l
K = 3,8 mEq/l

Ionogramme urinaire : Na = 173 mEq/l
Cl = 180 mEq/l Urée = 20 g/l ou
K = 71 mEq/l 24 g/24 h
(diurèse : 1,2 l)

Protides plasmatiques: 71 g/l.

PHONO-MECANOGRAMME

A - A l'état basal.

BRUITS ET SOUFFLES

- Espace QB1 = 0,10 seconde
- Premier bruit peu intense
- Petit souffle télé-systolique à 0,30 seconde de Q et allant jusqu'au deuxième bruit
- Espace QB2 = 0,45 seconde
- Diastole libre.

APEXOGRAMME

Ascension initiale lente. Premier sommet mal dessiné et plateau descendant qui s'effondre pour escamoter le deuxième sommet. Décontraction assez lente. Diastole ascendante marquée par les accidents c et a qui sont de faible amplitude.

-QA = 0,06 seconde

-QO = 0,62 seconde.

CAROTIDOGRAMME

- QA = 0, 19
- Ascension = 0, 105
- Demi-ascension = 0, 055 seconde

Temps d'éjection = 0, 295

Temps corrigé = 100%

Ascension initiale bonne. Premier sommet séparé du deuxième qui est plus bas situé par un plateau concave. Dicrotisme bien dessiné.

POULS FEMORAL

A montée lente et sommet arrondi. Retard sur la carotide = 0, 07.

JUGULOGRAMME

Onde a bien séparée d'une onde c haute et acuminée, creux x se dessinant bien, suivi d'une onde v un peu précoce et aiguë.

OESOCARDIOGRAMME

Onde a suivie d'une onde i assez haute, puis onde c en place, creux x dont la remontée est précoce et rapide aboutit à un sommet précédant le deuxième bruit et séparé de l'onde v par un bref plateau.

CONCLUSION

Cet aspect évoque l'existence d'une insuffisance mitrale télé-systolique.

B - Sous-Digitaline. (soixante gouttes pendant trois jours : XX g/j).

A rappeler qu'à l'état basal on avait :

- un souffle télé-systolique associé à
- un plateau de l'apexo un peu écourté, un plateau du carotidogramme un peu court également et une branche ascendante de v anormale à l'oesophagogramme : remontée pauvre avec plateau télé avant v.

Après soixante gouttes de Digitaline :

- le souffle devient franchement mésosystolique
- le carotide et la radiale prennent la forme I de MCO avec éjection à 110%.

CONCLUSION

Cette MCO est peu serrée :

- éjection inférieure ou égale à 110%
- index de striction = 0, 7
- apexo : bon plateau contrairement au précédent, onde a normale.

On remarque enfin la "plasticité" de cette maladie :

- qui ne se démasque que sous drogue inotrope positive
- et dont les aspects caractéristiques sont tributaires de la réponse de l'artère enregistrée : forme typique permanente à la carotide gauche, forme atténuée et inconstante à la carotide droite, visible à la radiale mais pas à la fémorale.
- malgré le caractère peu serré, anomalie flagrante du jugulo : encoche en L renversé de la branche ascendante de l'onde v.

Ce cas est très intéressant car il s'agit probablement d'une forme frontière : FUITE MITRALE TELE/MCO.

ENQUETE FAMILIALE

Le frère aîné de Monsieur BLA. s'est révélé, à l'âge de 37 ans, porteur d'une myocardiopathie obstructive avec confirmation hémodynamique et angiocardiographique.

Sa mère, âgée de 75 ans, cardiaque connue, est porteuse également d'un souffle méso-télé identique à celui de ses deux fils.

La grand-mère est décédée d'une maladie du coeur indéterminée.

Voici les données cliniques concernant le frère et la mère :

Monsieur BLA. Jean, 37 ans

En 1968, alors qu'il travaillait chez IBM à Boulder dans le Colorado, une hospitalisation motivée par la survenue de crises de tachycardie a abouti au diagnostic de sténose musculaire du ventricule gauche.

L'histoire de sa maladie doit remonter assez loin, puisque à l'âge de 25 ans à la visite d'incorporation au Service Militaire on lui trouvait déjà un souffle, mais il était néanmoins retenu et effectuait ses 29 mois de Service sans aucune difficulté. Il restait asymptomatique jusqu'en 1966 où apparaissaient alors des épisodes de tachycardie à début et à fin brutaux, attribués à l'absorption de café ou d'alcool, mais qui persistaient jusqu'à 5 à 8 heures durant. Une dyspnée d'effort accompagnait la crise de tachycardie, mais en dehors de ces épisodes, le patient était parfaitement asymptomatique.

L'anamnèse ne révèlait aucun antécédent, ni rhumatismal, ni hypertensif, ni diabétique, ni tuberculeux.

A l'examen, un homme assez corpulent, apparemment en bonne santé. Pouls régulier à 70, un peu bondissant. TA 10, 5/7. Aucun signe de défaillance cardiaque à l'examen général, ni signe d'autre atteinte générale, neuromusculaire ou autre.

L'examen cardiaque trouve :

- un rythme cardiaque régulier
- un choc de pointe dévié et un peu violent
- pas de thrill
- un premier bruit plutôt accentué, un deuxième bruit normal et non dédoublé. Pas de click systolique
- ni de B3, ni de B4
- un souffle systolique assez inhabituel car :
  - . doux
  - . de temps méso-télé systolique, ne couvrant ni le B1 ni le B2, mais au contraire nettement séparé de B1.
  - . siégé à l'apex ou légèrement en dedans de l'apex, n'irradiant que peu, sans direction priviligiée
  - . diminue à l'inspiration, et la manoeuvre de Valsalva le prolonge sans l'accentuer
- pas de souffle diastolique.

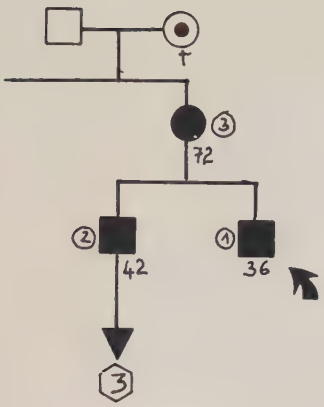
La radiographie thoracique montre une silhouette cardiaque à la limite supérieure de la normale, mais avec hypertrophie auriculaire gauche et hypertrophie ventriculaire gauche. Poumons normaux.

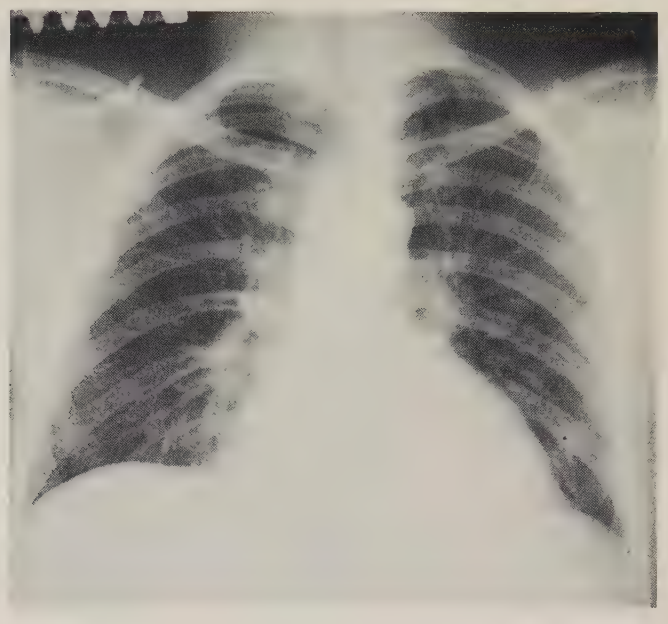
L'ECG, sur un rythme à 100 par minute, montre un axe de QRS normal et des ondes P normales, mais une forte amplitude des complexes QRS suggérant une hypertrophie ventriculaire gauche et des troubles de la repolarisation avec décalage de ST en DII, DIII, VF, V5 et V6.

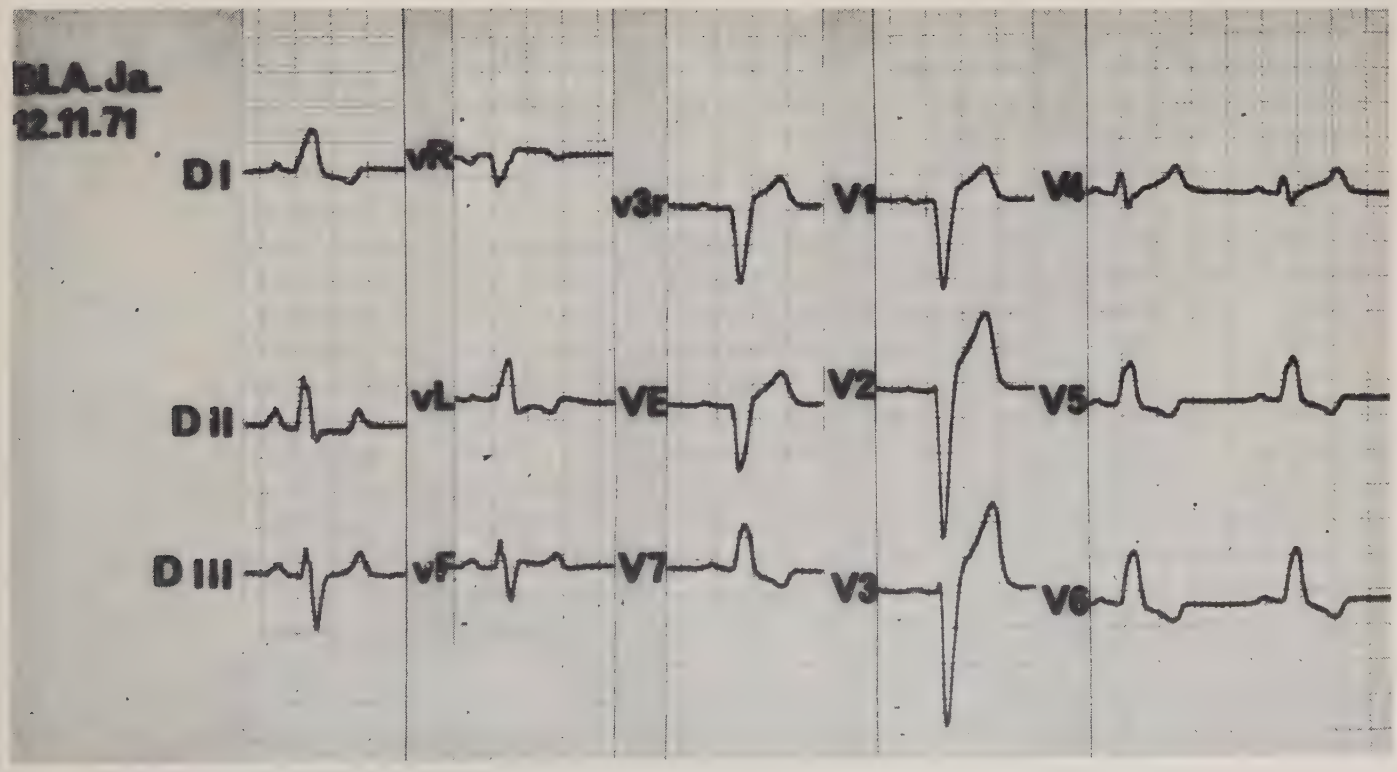
Le cathétérisme et l'angiocardiographie vont mettre en évidence une sténose médio-ventriculaire gauche avec faible gradient ventriculaire à l'état basal mais qui se majore de façon notable sous Isuprel. L'image angiographique de la sténose musculaire en cône est associée à une régurgitation mitrale modérée.

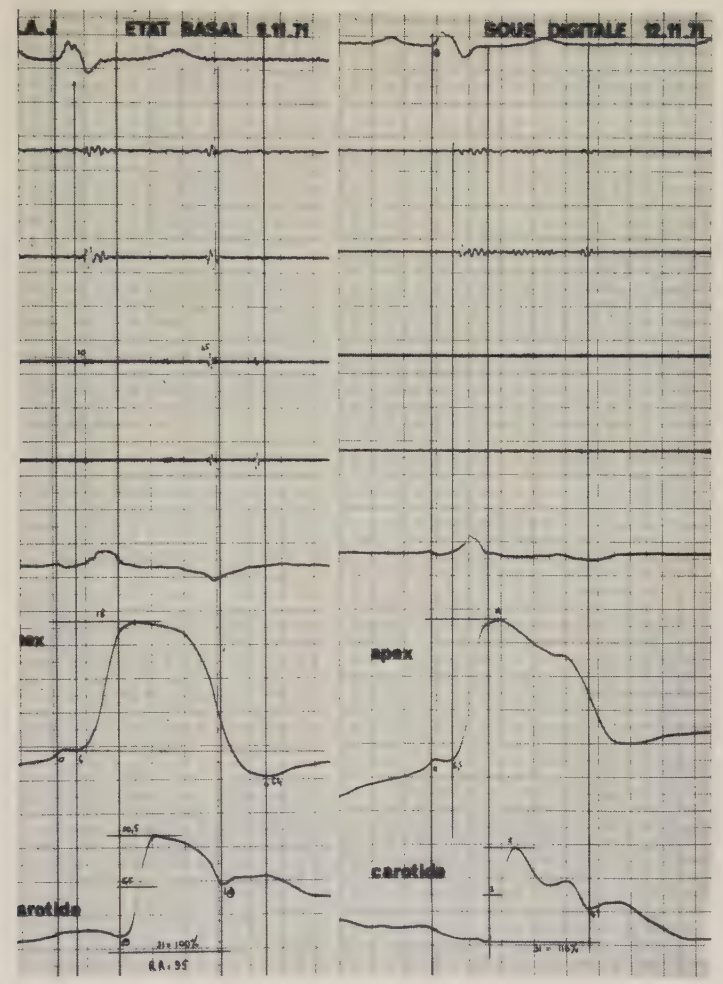
Au total, il s'agit donc d'une myocardiopathie obstructive chez un homme de 37 ans, quasi asymptomatique, à part les accès de tachycardie paroxystique qui sont vraisemblablement des tachycardies supra-ventriculaires. Un traitement au Propranolol est préconisé et associé aux recommandations habituelles d'éviter les gros efforts qui pourraient être à l'origine d'autres manifestations plus graves comme les syncopes et les douleurs angineuses.

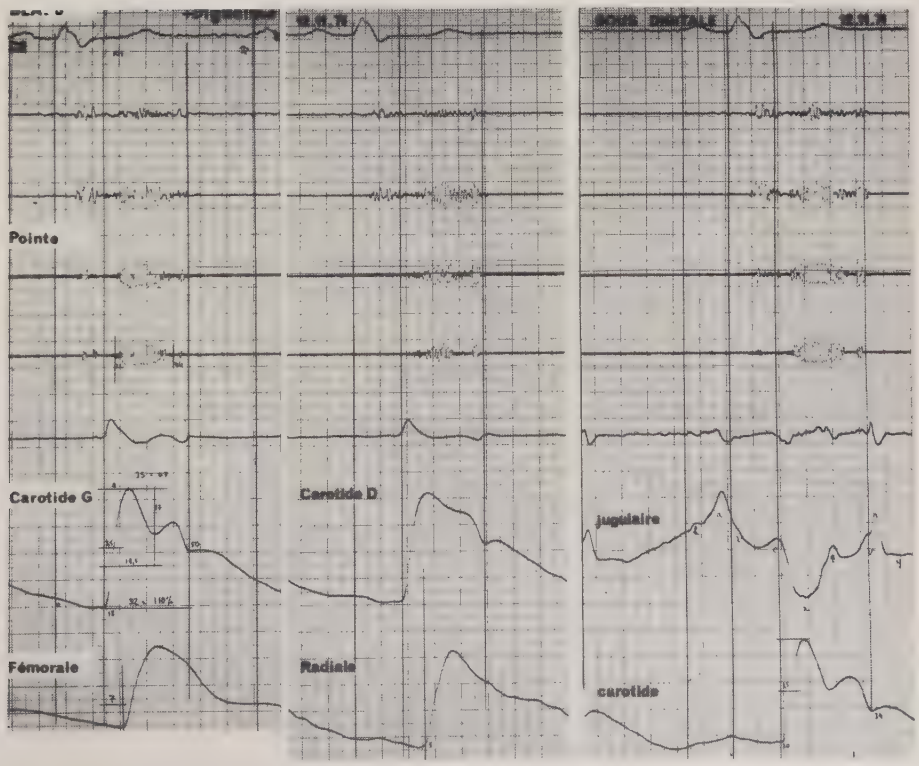
OBSERVATION DE BLA. Jacky








ETAT BASAL 9.11.71
SOUS DIGITALE 12.11.71
apex
carotide
apex
carotide


Pointe
Carotide G
Fémorale
Carotide D
Radiale
jugulaire
carotide

Madame BLA. Hortense. 75 ans

Connue depuis 5 ou 6 ans pour des douleurs cardiaques, elle porte également un souffle systolique méso-télé identique à celui de ses deux enfants. Convoquée alors pour phono-mécanogramme, on met en évidence chez elle une forme modérée de myocardiopathie obstructive avec un souffle systolique à double caractère, éjectionnel mésosystolique en losange et régurgitant rectangulaire recouvrant le deuxième bruit et occupant seulement la télésystole. Un galop présystolique net, un apexogramme typique à deux sommets séparés par un creux mésosystolique avec une forte onde a à 24% de l'apexo, une grande onde a à l'oesocardiogramme et au jugulogramme, avec montée en marches d'escalier nette vers le sommet v du jugulogramme. Mais la carotide n'est pas évocatrice, sa demi-ascension est de 0,04 et le temps d'éjection de 0,25 et 95% une fois corrigé.

Donc, là également une myocardiopathie obstructive avec petite insuffisance mitrale.

CONCLUSION

Il s'agit donc ici d'une famille de myocardiopathie obstructive avec trois cas certains, la grand-mère morte cardiaque en est vraisemblablement touchée elle aussi, mais nous n'en avons aucune preuve. Ce qui est frappant ici, c'est la relative tolérance de cette affection dans cette famille, puisque la symptomatologie fonctionnelle est absente totalement chez le plus jeune, et très tardive chez la mère (ses douleurs cardiaques ne sont apparues que vers l'âge de 70 ans). La découverte de la maladie est relativement tardive et se situe chez les deux frères à l'âge de 37 ans. Chez l'aînée, les explorations hémodynamique et angiocardiographique pratiquées à Denver dans le Colorado ont conduit au diagnostic de myocardiopathie obstructive, chez le cadet les données fournies par les enregistrements externes sont suffisamment précises pour aboutir également au même diagnostic et permettent d'éviter un cathétérisme. Un traitement béta-bloquant a été institué à titre préventif.

oOo

OBSERVATION II - Famille K.

Mademoiselle K.I. est admise pour bilan hémodynamique d'une cardiopathie objectivée par :

- un souffle systolique endapexien panradiant
- un gros coeur à la scopie
- des troubles conductifs à l'ECG.

HISTOIRE ET ANTECEDENTS

Découverte en 1970 d'un souffle systolique au cours d'une visite scolaire, à l'âge de 14 ans, sans signe fonctionnel autre qu'une fatigue un peu plus facile que ses camarades lors d'un soixante mètres au cours des séances de gymnastique.

A partir de Novembre 1971 la patiente ne pouvait plus courir les soixante mètres, ni même monter les étages au-delà du second sans être obligée de s'arrêter. Son médecin l'adressa alors au Docteur Fortin qui décide l'hospitalisation pour bilan hémodynamique de cette cardiopathie.

Les antécédents en faveur d'une quelconque étiologie sont négatifs : ni rhumatismaux, ni infectieux, ni troubles métaboliques (diabète notamment), sauf un vitiligo existant depuis 7 ans.

A SON ENTREE DANS LE SERVICE

Il s'agit d'une jeune fille de 16 ans, en bonne santé apparente, pesant 45, 500 kg pour une taille de 1, 58 mètre, non cyanosée, ni essoufflée.

LA SYMPTOMATOLOGIE

Se résume à la dyspnée :

- survenue aux efforts importants : la patiente arrive à monter ses 5 étages, mais s'arrête dès le second pour "souffler" ; ou peut courir jusqu'à 60 mètres.

- et installée depuis un an et demi.

Par ailleurs, ni palpitations, ni douleur thoracique, ni hépatalgie.

LES SIGNES D'EXAMEN

1) - Sphère cardio-vasculaire

Le coeur :

- la pointe est perçue au 4ème espace intercostal gauche, sur la ligne médio-claviculaire.

- le rythme est régulier, sans extra-systoles.

- existence d'un souffle systolique à l'endapex

  . holosystolique

  . coté 3/6

  . irradiant : vers la pointe et le bord gauche sternal, et vers la droite, mais pas dans le dos

- les bruits du coeur comportent une diminution du premier bruit à tous les foyers, avec un deuxième bruit conservé et non dédoublé. Il s'y superpose un galop présystolique B4 perçu à la pointe.

La périphérie :

- tension artérielle normale : 12/5

- pouls régulier : 70 par minute

- pas de gros foie

- ni oedème des membres inférieurs

- auscultation pulmonaire libre de tout crépitant

- tous les pouls périphériques sont présents, et il n'y a aucun souffle sur le trajet des vaisseaux.

2) - Examen général

Entièrement normal en dehors du vitiligo déjà noté.

L'EXAMEN RADIOLOGIQUE

1) - A la scopie

- aucun élément en faveur d'un éventuel shunt gauche-droit
- un gros coeur modéré estimé V1, globuleux, très mobile, avec prédominance ventriculaire gauche.

2) - La graphie

retrouve le gros coeur avec rapport cardio-thoracique = 0, 51, et prédominance de l'hypertrophie ventriculaire gauche avec un arc inférieur gauche fortement convexe et allongé, un gros débord droit mais absence d'hypertrophie des cavités droites vérifiée sur les incidences obliques.

Le parenchyme et la vascularisation pulmonaires sont normaux.

L'EXAMEN ELECTROCARDIOGRAPHIQUE

1) - Le rythme est sinusal, à 70/mn, régulier, sans battement ectopique.

2) - Les ondes P : - la durée est limite = 0, 10 seconde
- AP = -30°
- onde P négative en DIII.

3) - La liaison auriculo-ventriculaire
- PR normal = 0, 16 seconde

4) - La dépolarisation ventriculaire
- QRS fin = 0, 08 seconde
- fort voltage en DII, DIII, VL, VF et VE
- indices : Lewis = +18, Sokolov = +19; Blondeau-Heller = +26
- axe de QRS = -60°
- crochetage de R en V5 et V6
- onde q profonde et fine en V5 et V6
- aspect rS en V1 et qRs en V5
- déflexion intrinsécoïde : 0, 03 en V1 et 0, 04 en V6
- transition en V2-V3.

5) - La repolarisation

Onde T inversée en précordiales droites, positivée en précordiales gauches.

Au total, sur un rythme sinusal, aspect d'hypertrophie ventriculaire gauche avec troubles de conduction variés (auriculaire et hémibloc antérieur gauche) et aspect de pseudo-nécrose latérale.

LE LABORATOIRE

Hémogramme : GB 9.600
GR 5,24 millions
Plaquettes : 230.000

Neutrophiles : 81
Eosinophiles : 0
Basophiles : 0
Lymphocytes : 15
Monocytes : 4

Hématocrite : 47,5%

Taux d'hémoglobine : 16 g/100 ml

Volume globulaire : 89 μ^3 de volume moyen cellulaire

Taux d'hémoglobine moyen globulaire : 30,5 $\mu\mu$g

Vitesse de sédimentation : 2 - 4

Ionogramme sanguin : Na = 140 mEq Cl = 105 mEq
K = 3,8 mEq RA = 22 volumes

Glycémie : 0,85 g/l

Phosphatases alcalines : = 23UI (N = 9-35)

Phosphatases acides : 2UI (N = 1- 4)

Bilirubine totale : 6 mg/l

Transaminases sériques SGOT = 12 milliU/ml) N = 7-40)
SGPT = 9 milliU/ml)

Test de floculation MacLagan = IUV (N = 1-10)
Kunkel Zn = 13UV(N=10-20)

Temps de Howell Témoin = 2'10
Malade = 3'30

Taux de Prothrombine 85%

Acide urique 46 mg/l

Bilan lipidique Sérum limpide
Lipides totaux : 4,70 g/l
Cholestérol : 1,60 g/l
Triglycérides : 0,65 g/l

Protéinogramme		en %		en g/l	
albumine		66%	57 ± 5	43, 5	39-46
globulines	α1	4%	N 5 ± 1, 5	2, 6	N 2-4
	α2	8%	N 7 ± 3	5, 3	N 3-7, 5
	β	8%	N 12 ± 3	5, 3	N 6-11
	γ	14%	N 17 ± 3	9	N 10-15

Fer sérique 130 γ %

Coefficient de saturation de la sidérophiline 52%

LE PHONOMECANOGRAMME

PHONOCARDIOGRAMME

- les bruits : QB1 = 0, 07
  B1 normal
  B2 normal, non dédoublé

Galop :
. présystolique B4
. protodiastolique B3 de bonne intensité.

- le souffle systolique : mésosystolique, maximum à la pointe et au bord gauche sternal, vers le 2ème espace intercostal, respectant le début de la systole et la fin de la systole, losangique à maximum situé à la fin du premier tiers de la systole.

CAROTIDOGRAMME

- temps de demi-ascension : 0, 045
- temps d'éjection corrigé : 105%

Morphologie marquée par une bonne ascension vers un sommet aigu suivie d'une descente concave dont la deuxième partie est freinée, formant un plateau qui aboutit à l'incisure catacrote bas-située. Onde dicrote peu marquée.

Donc morphologie de myocardiopathie obstructive du type II de Coblence.

APEXOGRAMME

Premier sommet proéminant, creux mésosystolique, puis deuxième sommet moins haut.

Le point O est suivi d'une remontée importante qui conduit à un plateau sur lequel vient s'ajouter une onde a pointue et ample, faisant 32,5% de l'apexo.

JUGULOGRAMME

- onde a ample et haute : a = 36 (a dépasse v de 70%)

  v = 21

- creux x profond, puis montée vers l'onde v en "marches d'escalier".

L'OESOCARDIOGRAMME

Malheureusement n'a pu être fait devant la réticence de la malade et on ne peut de ce fait avoir le reflet de l'oreillette gauche.

EPREUVE A L'ISUPREL

Sous Isuprel, la déformation du carotidogramme devient plus évidente, mais celui-ci reste du type II et l'éjection ne se prolonge pas.

CONCLUSION

Le carotidogramme a une morphologie du type II de myocardiopathie obstructive. L'apexogramme évoque un trouble de la compliance ventriculaire gauche important. On se trouve donc devant une myocardiopathie hypertrophique sténosante dans laquelle la part de l'hypertrophie serait plus importante que la part de la sténose.

LE CATHETERISME

OXYMETRIE

VCS	12,90)	
VCI	15,60)	14,40
VSus-hép	14,60)	
OD haut	14,20	
OD moy	14,50	
OD basse	14,60	

VD bas	14,00
VD haut	14,30
AP tronc	14,60
AP droite	14,30
AP gauche	14,50

Différence artério-veineuse	= 5,60
Débit cardiaque	= 4,21/mn
Index cardiaque	= 2,91/mn/m2
Coefficient d'utilisation 02	= 27%

Donc uniforme : il n'y a aucun argument pour un shunt gauche-droit, la saturation artérielle étant normale.

PRESSIONS - (en mm Hg)

CP 13, 5/8, 5 moyenne 10
AP 22/10 " 14
VD 3 régimes de pressions :
1/22, 5/2-7
2/29/4, 5-7
3/65/2-3
OD 7, 5/3, 5 moyenne 6
AF 100/50 " 66

Etat basal	Sous Isuprel
(RS = 82/mn)	(RS = 130/mn)
VG 95/3-16	VG bas 110/2-16 VG haut 88/2-16
AO 95/60 70	AO 96/48

TRAJET DE LA SONDE ET MORPHOLOGIE DES COURBES

Montée d'une sonde de Cournand N° 8 par la veine basilique gauche et recherche prolongée, mais vaine d'une CIA ou d'un autre type de shunt. Les pressions pulmonaires capillaire et artérielle sont normales.

Dans le VD, mise en évidence d'un gradient systolique entre la pointe et le reste du ventricule. Le premier aspect est celui d'une courbe à montée très rapide et triangulaire à 65 mm Hg de systolique. Par moment, aspect de dip, non expliqué par une butée, et serait en rapport avec une compliance défectueuse du VD. Un gradient systolique intra-ventriculaire droit de 65 à 29 mm Hg est enregistré par trois fois. Un prélèvement sanguin montre une saturation du type ventriculaire droit.

La pression auriculaire droite est un peu élevée.

LA MICROSONDE

Ne montre pas de souffle intra-cavitaire droit.

LE DEBIT ET L'INDEX CARDIAQUES

Sont conservés.

CATHETERISME GAUCHE

A l'état basal avec rythme sinusal à 82/mn, pas de gradient de pression systolique intra-ventriculaire gauche et absence de toute morphologie aortique ou ventriculaire gauche évoquant une myocardiopathie obstructive. Mais la pression de remplissage ventriculaire télédiastolique est élevée.

Sous Isuprel, le rythme s'élève à 130 et il apparaît un gradient de pression systolique de 25 mm Hg entre la chambre de remplissage et la chambre de chasse du ventricule gauche, avec morphologie typique des courbes VG haut et aorte, celle de l'aorte étant de type I.

CINE-ANGIOCARDIOGRAPHIE

En OAD : il semble y avoir une hypertrophie considérable des piliers, la chambre de remplissage prenant à ce niveau l'aspect d'un étroit défilé pour se renfler à nouveau au niveau de la pointe.

En début d'injection, fine volute semblant s'échapper au niveau de l'orifice mitral vers l'oreillette gauche.

De face, on retrouve l'aspect morphologique sus décrit de sténose médio-ventriculaire auquel s'associe un certain degré d'angulation entre le canal aortique et la chambre de remplissage. L'épaisseur de la paroi ventriculaire est très augmentée.

CONCLUSION

Myocardiopathie obstructive à droite dans les conditions basales.
A gauche, uniquement sous Isuprel et d'une façon peu marquée semblant correspondre à l'angiocardiographie à une sténose bas-située.

AU TOTAL

Il s'agit d'une jeune fille de 16 ans, jusque là sans antécédents pathologiques particuliers, hospitalisée dans le Service pour le bilan hémodynamique d'un souffle systolique découvert en 1970 fortuitement et resté isolé jusqu'en Novembre 1971, date d'apparition d'une dyspnée d'effort.

Au terme des premières investigations, les hypothèses diagnostiques s'orientent surtout vers une myocardiopathie :

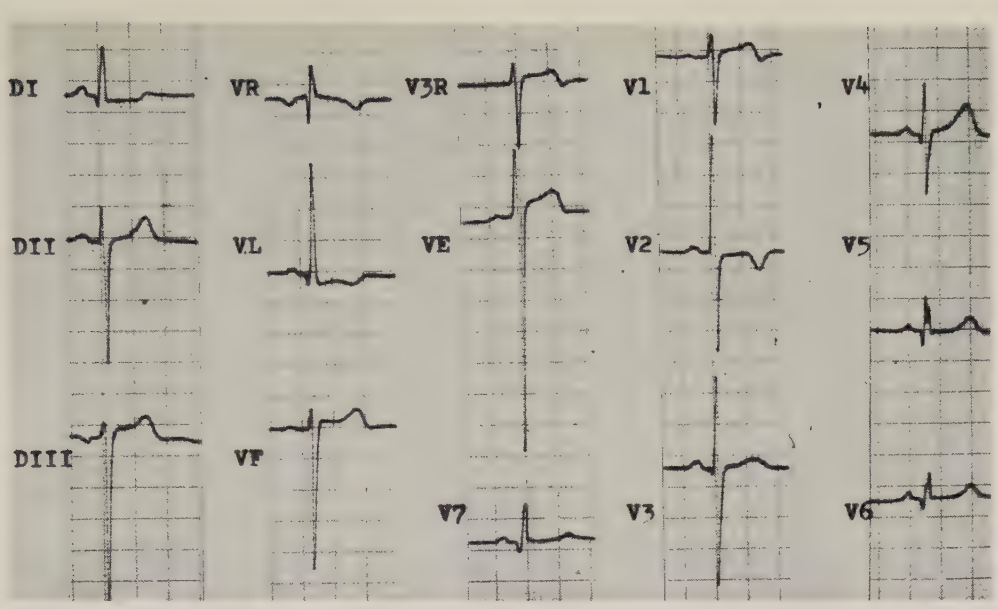
- non pas tant sur les données de l'auscultation

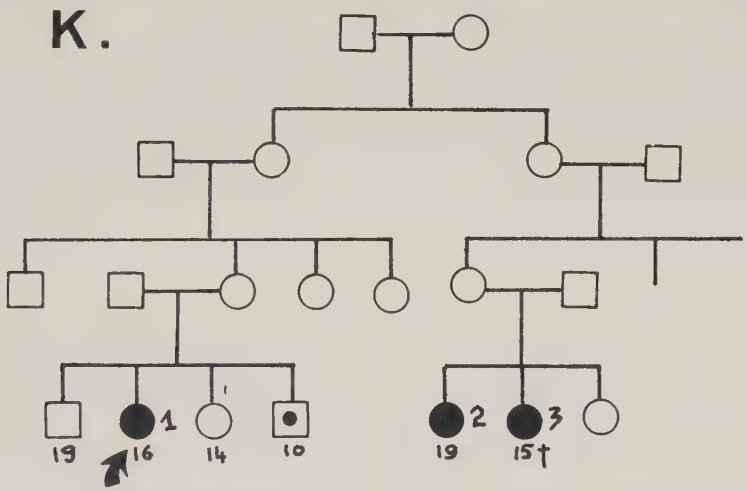
- mais surtout parce que : pas de signes de shunt gauche-droit radiologique, cardiomégalie notable globale, d'aspect globuleux, troubles de conduction auriculaire et ventriculaire sur l'ECG.

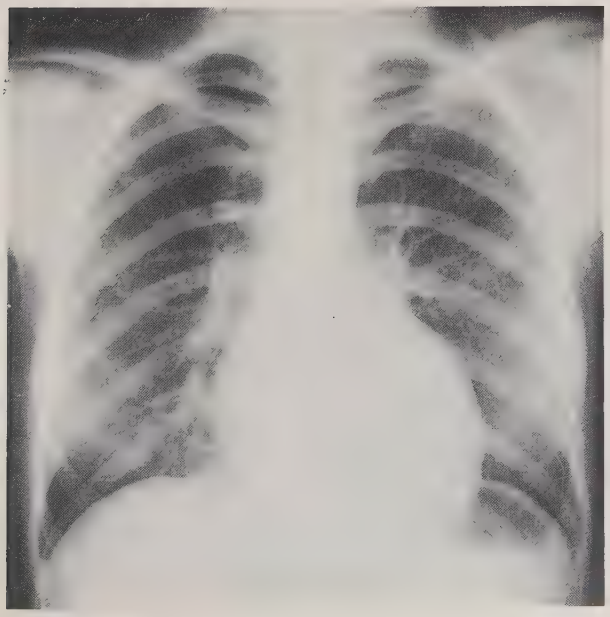
Les explorations mécanographiques et hémodynamiques convergent vers le diagnostic de myocardiopathie obstructive, plus hypertrophique que sténosante, avec trouble de la compliance ventriculaire.

Enfin, l'enquête généalogique va révéler la notion très vraisemblable de myocardiopathie familiale.

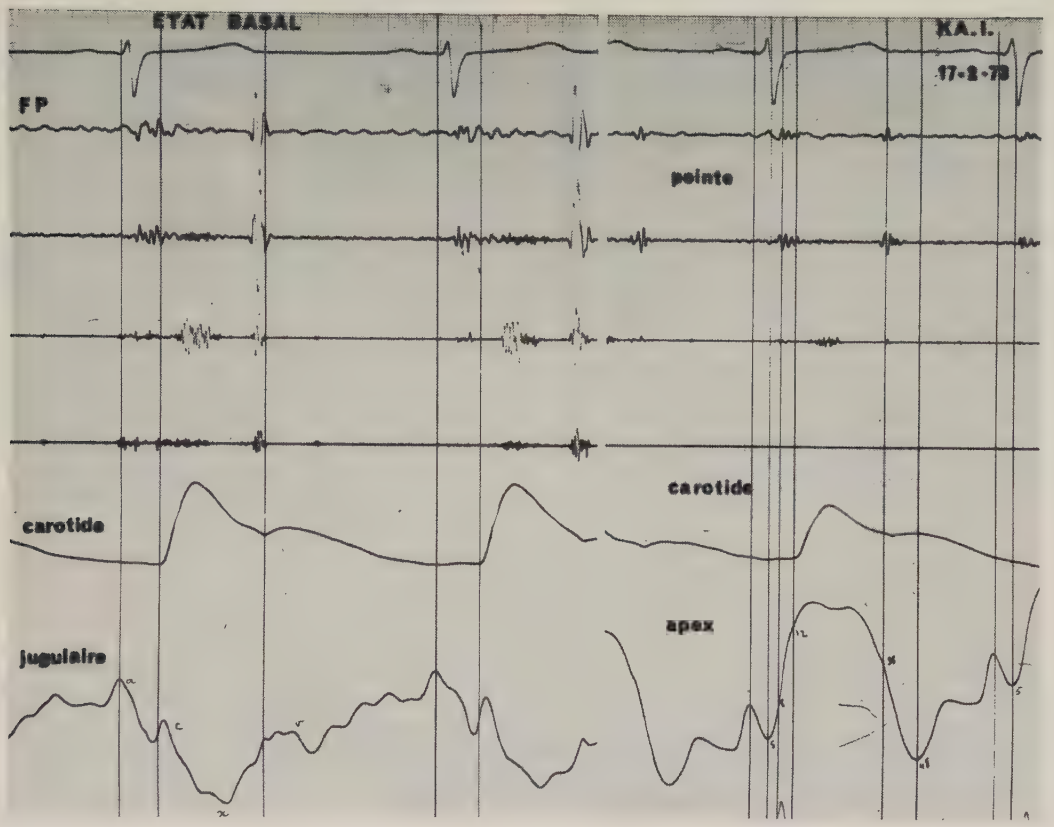
OBSERVATION DE K. Isabelle

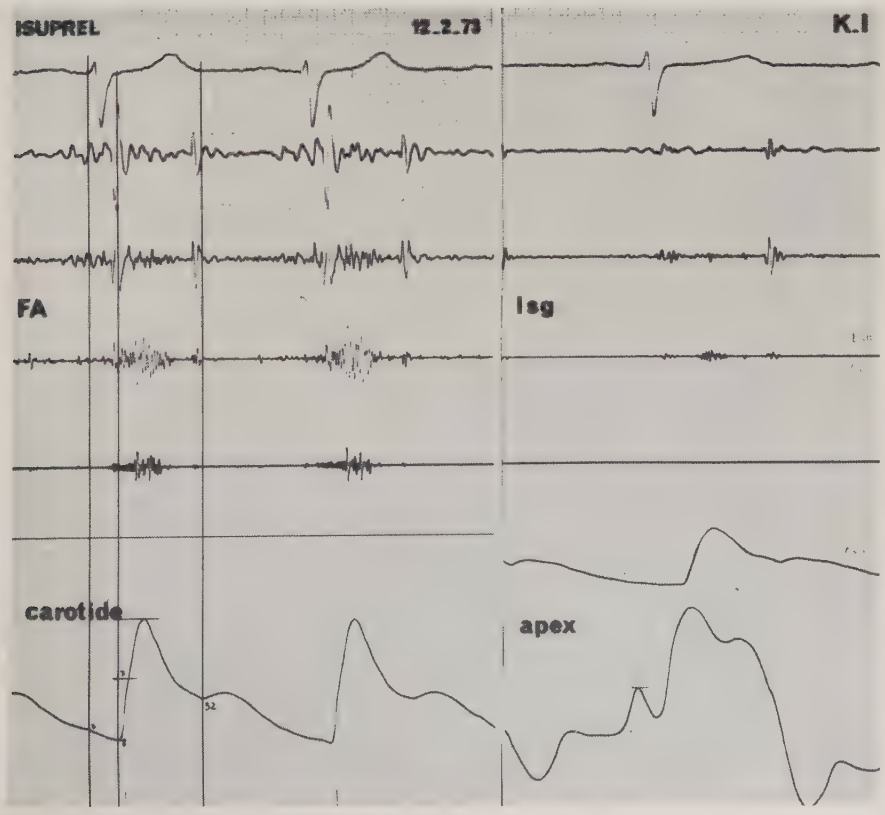


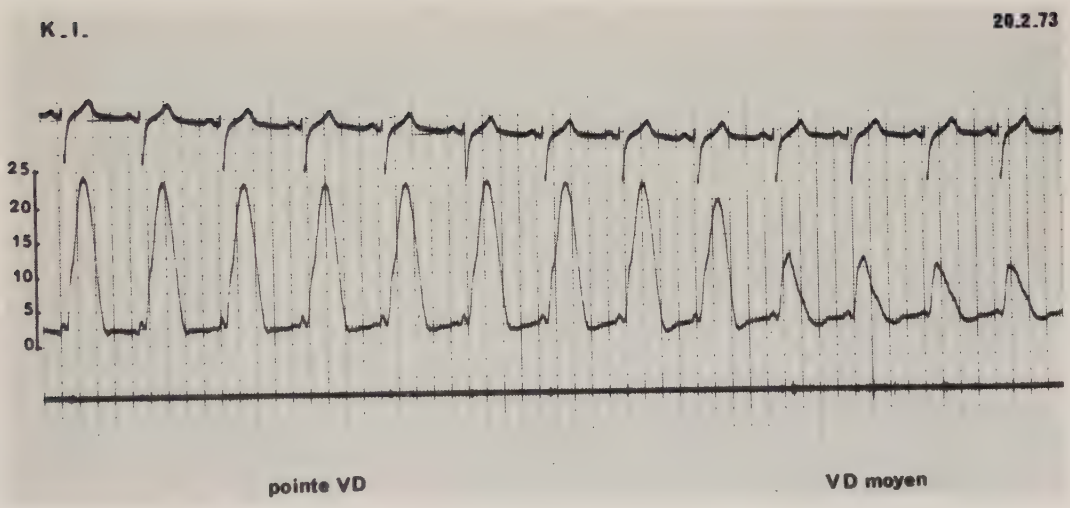


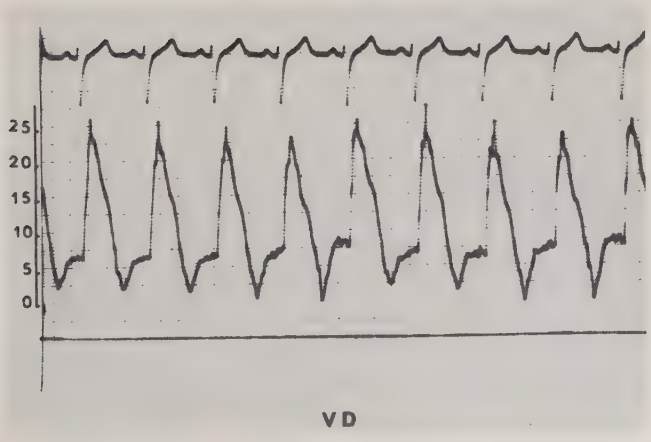


Phono-mécanogramme de K. Isabelle






K_I.
20.2.73
25
20
15
10
5
0
pointe VD
VD moyen


25
20
15
10
5
0
VD

ENQUETE GENEALOGIQUE

Le propre frère de la patiente, âgé de 10 ans a un souffle au coeur. Il sera très prochainement convoqué pour plus ample information.

Dans la deuxième branche de cette famille, issue d'une soeur de la grand-mère de notre patiente, deux cas de myocardiopathie de façon certaine. L'un est une jeune fille de 15 ans morte subitement, l'autre qui est sa soeur âgée de 19 ans est envoyée à la chirurgie pour l'intervention de Bigelow, le diagnostic de myocardiopathie obstructive ayant été fait dans le service du Professeur Lenègre.

Le compte-rendu opératoire apporte la surprise car il ne s'agissait pas d'une véritable forme obstructive, mais plutôt d'une forme d'hypertrophie concentrique non obstructive, ou ayant cessé d'être obstructive.

LA COUSINE

COMPTE-RENDU OPERATOIRE (Centre Chirurgical Marie-Lannelongue) le 29/10/1971 - Professeur Binet.

Malade envoyée par le service du Professeur Lenègre avec le diagnostic de cardiomyopathie peut-être obstructive avec énorme coeur.

- sternotomie médiane
- ouverture verticale du péricarde.

Dès le début de l'intervention, apparition de troubles du rythme : tachycardie à 220 avec TA conservée, qui oblige à une certaine célérité pour les dissections et la mise en place de la C.E.C. Celle-ci est faite par canulation des VC par l'oreillette et canulation fémorale à contre-courant.

Le coeur est "monstrueux". Il est fait, en fait de deux portions :

a - la région des oreillettes droite et gauche

b - et la partie toute initiale du VD qui est quasiment normale.

La région du septum du VG est monstrueuse, comme appendue à la région auriculaire, et soulevée, sans contraction véritable des fibres cardiaques. Il existe, de plus, une petite circulation collatérale artérielle et veineuse siégeant aussi bien sur les gros vaisseaux aorte et artère pulmonaire que sur la région du septum.

On a la surprise de constater que les pressions ventriculaires droites sont à peu près normales : 40 et qu'il y a une stricte identité quel que soit le niveau entre le ventricule gauche et l'aorte. Il faut noter, d'autre part, que l'oreillette gauche ne paraît ni grosse ni tendue et qu'on ne perçoit pas de thrill au niveau de l'orifice aortique.

La taille de l'aorte, elle-même, est petite, moins grande que l'artère pulmonaire, d'un tiers environ.

Devant ces constatations et le caractère inhabituel de l'aspect cardiaque, en tous cas jamais rencontré par nous pour une MCO opérée, on hésite entre l'abstention et l'ouverture de l'aorte avec exploration des cavités gauches. Un arrêt cardiaque alors oblige à partir en pompe.

- Clampage de l'aorte
- Une sonde est mise dans la pointe du VG
- Aortotomie.

On constate que les ostia coronaires et les valves sont normales, que la cavité ventriculaire gauche, en diastole, est elle aussi de volume strictement normal. On ne rencontre pas de bourrelet sous-valvulaire, mais on constate l'énorme hypertrophie du ventricule gauche et du septum, hypertrophie qui atteint 3 à 4 cm, absolument égale dans toutes ses dimensions.

Il est curieux aussi de noter la couleur très particulière de cet endocarde, qui est anémique, comme "délavé". Il n'y a pas de sténose ni sus, ni sous-valvulaire.

Pour faire quelque chose, on fait une opération de Bigelow en place, dans cette région du septum, sur 1 cm, en complétant cette fracture musculaire au doigt sur 2 cm environ. Il n'est pas fait de myotomie sur le reste du ventricule. Cette myotomie nous semblait absolument illogique.

- L'aorte est refermée, etc...

CONCLUSION

Il semble bien qu'il ne s'agissait pas d'une MCO mais d'une myocardie avec hypertrophie concentrique, pour laquelle le pronostic est particulièrement grave et dont la seule thérapeutique, en raison de l'échec sur le plan médical, serait la transplantation cardiaque.

L'observation de cette famille est particulièrement intéressante puisque trois cas au moins témoignent de la nature familiale de la myocardiopathie. Par ailleurs, l'atteinte semble particulièrement sévère étant l'existence d'une mort subite à 15 ans, et d'un cas opéré à 19 ans où les constatations du chirurgien sont particulièrement pessimistes. Enfin la patiente que nous avons observée présente une forme typique de myocardiopathie obstructive, alors que sa cousine est atteinte de la forme hypertrophique concentrique confirmée à l'intervention.

La notion de frontière entre forme obstructive et forme non obstructive disparaît ainsi sur le plan nosologique, et il est permis de penser que ce sont là que deux expressions selon la sévérité de la lésion causale d'un même processus étio-pathogénique.

Notre revue critique de la littérature qui va suivre va confirmer cette impression.

HISTORIQUE ET REVUE DE LA LITTERATURE

S'il est classique d'attribuer à Williams EVANS la primauté d'avoir attiré l'attention sur le caractère familial de certains cas de myocardiopathie primitive, en fait deux observations antérieures en faisaient déjà état.

GRAYBIELD 1942, en effet présentait à une conférence clinico-pathologique le cas répertorié N° 28.042 de l'Hopital Général de Massachusetts, d'un jeune malade de 21 ans avec gros coeur, bloc auriculo-ventriculaire complet qui mourait au bout de six mois de défaillance cardiaque idiopathique. Dans la fratrie, un frère et une soeur âgés de moins de vingt ans étaient atteints de la même maladie, l'un avec gros coeur et bloc auriculo-ventriculaire, l'autre d'emblée en insuffisance cardiaque primitive.

ADDARII en 1943 et 1946 à Bologne publiait successivement l'histoire de deux frères âgés de 28 et 31 ans chez qui la maladie débutait par des troubles du rythme avec palpitations et syncopes et se terminait également par des troubles du rythme dans un tableau d'insuffisance cardiaque congestive. Chez l'un des deux la nécropsie a été faite et le tissu de conduction étudié par MAHAIM. Il s'agissait de brady-arythmie presque régulière au taux de 40 par minute, avec extrasystoles ventriculaires décalantes et polymorphes. La bradycardie ne présentait que des variations rythmiques minimes et pouvait faire penser à un bloc auriculo-ventriculaire complet. Mais l'absence d'ondes P sur les tracés électriques, conjointement à l'absence d'onde a au phlébogramme jugulaire, ne permettait pas d'affirmer la dissociation auriculo-ventriculaire. Sur des coupes sériées, MAHEIM apporta la réponse : il s'agissait d'une fibrose du myocarde dont l'extension au tissu de conduction interrompait les deux branches près de la bifurcation du faisceau de His. Dans la famille, l'anamnèse révélait en outre un troisième cas : la mère de ces deux patients mourait également à l'âge de 34 ans de défaillance cardiaque irréductible après des épisodes de syncopes.

EVANS 1949, de Londres, va donc donner le coup d'envoi dans le défrichage des myocardiopathies primitives sur le terrain génétique en traçant le profil d'une nouvelle entité "étiologique" caractérisée par : la survenue chez au moins deux des membres jeunes d'une même famille d'une affection cardia-

que grave, à début longtemps passé inaperçu jusqu'au moment où commence à apparaitre une symptomatologie fonctionnelle. Celle-ci est dominée par une dyspnée d'effort, des palpitations et des syncopes, et est contemporaine de la découverte d'un gros coeur radiologique et d'un tracé électrique perturbé. Le cours de la maladie est souvent galopant vers une défaillance cardiaque congestive, émaillée de troubles divers (accidents vasculaires cérébraux d'origine thrombo-embolique ou d'origine arythmique). La mort subite peut hâter la fin de ce tableau dramatique. La nécropsie vérifie l'absence de toute cause habituelle des maladies cardiaques et trouve un gros coeur hypertrophié et dilaté, avec lésions de fibrose tant à la macroscopie qu'à la microscopie qui trouve en outre une hypertrophie des fibres myocardiques restées saines.

Ainsi sur 9 cas répondant à cette description, trois appartiennent à une même famille et deux à une autre. Même tableau clinique, habituellement peu ou pas de manifestations fonctionnelles jusqu'à l'âge adulte, puis c'est la découverte d'un gros coeur motivée par l'apparition de lipothymies, de syncopes, voire de crises d'Adams-Stockes. Les signes d'examen se résument à des signes auscultatoires d'altération myocardique, à savoir un bruit de galop, un dédoublement du deuxième bruit et un souffle, mais sans atténuation des bruits normaux, ce qui est inhabituel chez un coeur défaillant. La radio confirme l'impression clinique de gros coeur en montrant une silhouette globalement augmentée de volume, et l'ECG objective des troubles du rythme et de la conduction, associés à des altérations profondes de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaire. La mort, par défaillance cardiaque ou par trouble du rythme, conduit à l'anatomie qui écarte les causes habituelles de gros coeur et d'insuffisance cardiaque et constate une énorme cardiomégalie (l'un de ces coeurs a pesé 1134 grammes !) avec sur les tranches de coupe une importante fibrose envahissant le myocarde. De plus la constatation d'importants dépôts de glycogène dans ce myocarde ouvre la discussion d'un éventuel rapport avec la glycogénose de VON GIERKE dans la genèse de la maladie. Fort d'une expérience personnelle, EVANS evoque pour conclure la parenté avec la maladie de Friedreich qui est une affection familiale neurologique à expression cardiaque fréquente et dont la myocardiopathie rappelle en tout point la cardiomégalie d' EVANS. Le terme "Cardiomégalie familiale" est proposé pour désigner cette nouvelle entité clinico-pathologique.

Dans la foulée de cette publication, d'autres auteurs ont relaté des cas analogues durant toute la décennie qui suivait. En 1952 : DAVIES avec 5 cas, PARSONS avec 2 cas, en 1953 BLANSHARD avec un cas mais dans un contexte impressionnant de mort subite dans la même fratrie (8 frères et soeurs morts d'affection cardiaque !). En 1954 puis 1956 PAULLEY avec 3 familles et 6 cas, CAMPBELL avec 2 familles et 6 cas, enfin GAUNT avec 3 cas. Outre ces publications anglosaxonnes, De MATTEIS apporte 4 cas italiens en 1954, VAISHNAVA 2 cas indous et SOULIE 3 cas français. En Amérique SOMMERS va rapporter 3 malades, tous trois décédés d'insuffisance cardiaque congestive à 23, 25 et 26 ans, alors qu'en France KREMER, FACQUET et FAIVRE vont rapporter des cas bénins.

Ainsi, au fil des publications, le profil de la myocardie familiale se précise par un apport à la fois clinique et anatomique, mais il s'avère déjà qu'il n'y a plus de tableau stéréotypé comme initialement mais plusieurs expressions anatomo-cliniques différentes d'une tare génétique probable.

DAVIES 1952, de Cardiff, décrit une famille où sur 9 enfants 5 sont affectés : 4 soeurs et un frère âgés respectivement de 40, 38, 29, 16 et 27 ans. Trois meurent subitement et deux autopsies ont pu être faites. Il y est fait mention de sténose musculaire sous aortique, avec fibrose myocardique importante. Tous les cinq ont un gros coeur avec hypertrophie ventriculaire gauche radiologique et électrique associée à des troubles du rythme et de la conduction, en particulier un rythme nodal avec extrasystoles ressenti comme des palpitations par les malades.

DE MATTEIS 1954, de Turin, sur 4 membres d'une famille souffrant de gros coeur avec bloc de branche droite, trouve curieusement une hypercholestérolémie.

PAULLEY, successivement en 1954 et en 1956, trouve positifs tous les tests de toxoplasmose ainsi que les réactions de fixation du complément effectués sur les membres de trois familles atteints de myocardiopathies familiales. Cependant aucun parasite n'est trouvé directement dans les préparations nécropsiques. Il suggère néanmoins la toxoplasmose comme responsable de la myocardiopathie familiale.

GAUNT 1956, de Chesterfield, sur trois patients, guidé par la publication de PAULLEY, recontrôle les réactions de toxoplasmose mais ne les trouve pas franchement positives et écarte cette étiologie. Sur l'autopsie de l'un d'eux il trouve par contre la présence de glycogène dans le myocarde ainsi que des vacuoles dans les cellules myocardiques, parmi des fibres myocardiques hypertrophiées et des traînées de fibrose. C'est sur ces constatations que la maladie de VON GIERKE est de nouveau évoquée, mais l'analyse des autres viscères ne décèle pas de dépôt de glycogène, ce qui écarte également cette étiologie. Finalement il reste les affections neuro-musculaires familiales comme la maladie de FRIEDREICH ou les dystrophies musculaires progressives à envisager comme pouvant avoir des rapports éventuels avec la myocardiopathies familiale en raison de l'existence de certains dénominateurs communs en ce qui concerne l'atteinte cardiaque.

CAMPBELL 1956, ajoute un deuxième cas à celui déjà publié par BLANSHARD en 1953 dans la même famille, puis étudie une deuxième famille comportant 4 cas. Même profil clinique et évolutif chez tous les cas de ces deux familles, avec douleur thoracique, palpitations, accès syncopaux sur bradycardie extrême, gros coeur globuleux radiologique et électrocardiogramme fortement perturbé par des troubles de la conduction : élargissement extrême de QRS jusqu'à 0, 18 seconde, enfin bloc auriculo-ventriculaire de haut degré. Par ailleurs, fort voltage évoquant une hypertrophie ventriculaire avec anomalie de la repolarisation. La mort survient au décours d'accès de troubles du rythme. Le trait frappant dans cette publication est la sévérité du pronostic puisque dans la première famille les deux cas observés sont morts subitement, le fils à 23 ans, sa mère à 29 ans, et parmi les frères et soeurs du fils 8 sont morts subitement, 4 en bas âge et 4 entre 23 et 40 ans, tous du coeur. Leur tante maternelle est d'ailleurs décédée subitement elle aussi à 29 ans dans la rue. Dans la deuxième famille, le pronostic est tout aussi effroyable puisqu'au décours d'une attaque syncopale avec douleur thoracique, l'un des

malades meurt subitement à 36 ans. Sa grand-mère est morte aussi de crise d'Adams-Stokes à 69 ans, et ses deux tantes maternelles à 20 et à 70 ans de condition cardiaque. Seule sa mère, lipothymique sporadiquement, reste encire en vie malgré un ECG perturbé de bradycardie, d'élargissement de QRS, de bloc de branche gauche complet et de troubles de la repolarisation.

Des deux autopsies effectuées, on relève bien sûr la notion de gros coeur global pesant 820 et 1050 grammes, l'absence de lésions valvulaires ou coronariennes macroscopiques, et toujours la fibrose qui envahit les ventricules et surtout le septum. L'histologie confirme l'envahissement fibreux du tissu de conduction, l'hypertrophie des fibres myocardiques restées saines parmi des forts trousseaux de collagène. Dans les vacuoles du cytoplasme de la cellule myocardique on trouve une substance dont la nature reste mystérieuse, mais en tout cas, pas de glycogène.

SOULIE 1957, dans un numéro des Archives des Maladies du coeur décrit une famille dans laquelle deux frère et soeur ainsi que leur oncle sont atteints. Il y ajoute un cas sporadique, une jeune fille de 15 ans, atteinte de la même façon cliniquement, mais à l'hémodynamique on trouve un gradient intraventriculaire droit de 16 mm Hg, une pression capillaire pulmonaire limite à 10 mm Hg. De plus elle a un syndrome de Wolff-Parkinson-White. Dans la famille décrite, le probant, un jeune homme de 22 ans, se sait porteur d'un gros coeur depuis 5 ans lorsqu'il était victime d'un accident de vélo. A 21 ans il entre en insuffisance cardiaque de façon inexpliquée avec un accident vasculaire cérébral, et 5 mois après il meurt au décours d'une crise de tachy-arythmie. Les signes cliniques du vivant de ce malade consistaient en une grande défaillance cardiaque congestive avec gros foie douloureux, oedème des membres inférieurs, épanchement pleural et péritonéal, un rapport cardio-thoracique à la téléradio de 0,73, et des anomalies électriques singulières : PR court, inférieur à 0,08 seconde, troubles du rythme variés passant de la tachy-systolie auriculaire à la fibrillation auriculaire, un élargissement de QRS avec crochetage, troubles de la repolarisation type ischémique avec ondes T négatives, pointues, symétriques en D1, V5 et V6. L'autopsie découvre un énorme coeur de 750 grammes sans vice valvulaire, sans shunt, ni thrombose coronarienne mais une hypertrophie ventriculaire considérable. L'histologie trouve une fibrose siégée préférentiellement dans le myocarde juxta-endocardique, sous forme de larges plages séparant des territoires de myocarde sain mais où les cellules sont considérablement hypertrophiées et renferment des vacuoles et des noyaux déformés.

La soeur de ce patient, âgée de 13 ans est asymptômatique mais présente déjà un gros coeur et des altérations électriques similaires (hypertrophie ventriculaire gauche, élargissement de QRS avec crochetage, troubles de la repolarisation type ischémique, et raccourcissement de PR au bout d'un an à deux examens successifs).

L'oncle, âgé de 54 ans, a un gros coeur avec un rapport cardio-thoracique de 0,60 et des troubles électriques absolument analogues (hypertrophie ventriculaire gauche, élargissement de QRS, ondes T négatives en DI, VL, V5 et V6), entre en insuffisance cardiaque mais meurt quelque temps après à son bureau.

Dans la famille le frère aîné des deux premiers malades est mort subitement au cours d'une partie de foot-ball, et la mère ainsi que la grand-mère sont atteintes en outre de maladie de Rendu-Osler (angiomatose cutanéo-muqueuse).

Il s'agissait donc de cas semblables, presque stéréotypés avec gros coeur global, souvent découvert fortuitement, avec altérations électriques univoques d'hypertrophie ventriculaire gauche avec ou sans bloc de branche gauche, d'anomalie de l'onde rapide ainsi que de l'onde lente du type ischémique, ce à quoi s'ajoute un raccourcissement de PR, voire un véritable syndrome de Wolff - Parkinson-White. L'examen anatomique a permis d'éliminer toute cause classique et d'affirmer le caractère primitif de la myocardiopathie, mais s'est révélé impuissant à retrouver le primum movens de l'affection.

KREMER 1957, de Charleroi, rapporte trois cas chez les trois seuls membres de la fratrie : deux soeurs, l'une âgée de 27 ans souffre de dyspnée d'effort, de palpitations et de syncopes, l'autre âgée de 23 ans présente des accidents thrombo-emboliques pulmonaire et rénal, et le frère lui, reste asymptomatique à l'âge de 22 ans. Mais tous trois ont une cardiomégalie et des troubles électriques comportant une hypertrophie ventriculaire, un bloc de branche (l'une sur la branche gauche, la deuxième sur la branche droite et le troisième sur les deux branches), un allongement de PR et un élargissement de QRS. Et dans la famille il n'y a jamais eu de mort subite ni autres cas de myocardiopathie. Il s'agit là sans doute de cas peu sévères notés pour la première fois.

FACQUET 1957 et TINCTURIER reprennent la notion de bénignité avec 6 cas.

GARRETT 1957, par contre publie trois cas graves dans une même fratrie, tous trois morts subitement en pleine santé apparente et asymptomatiques, et le diagnostic n'a pu être que post-mortem sur les données de l'autopsie : gros coeur sans lésions valvulaires, ni lésions coronariennes, fibrose et hypertrophie des fibres myocardiques. Dans la famille un oncle maternel est également décédé subitement à 11 ans, et une grand-mère maternelle à 28 ans. Revoyant les cas publiés, GARRETT propose alors une classification selon l'existence ou non de la fibrose puisque ces deux types se retrouvent dans une même famille.

BRIGDEN 1957, de Londres, va revoir la question sur 8 familles publiées dans la littérature, en ajoute deux qu'il observe personnellement et constate qu'il faut intégrer la myocardiopathie familiale dans le cadre plus large des myocardiopathies idiopathiques, car au caractère familial près, rien ne permet de les distinguer des myocardiopathies primitives sporadiques. Il propose d'abandonner le terme "cardiomégalie familiale" et de le remplacer par celui de "myocardiopathie familiale".

TEARE 1958, à propos de 8 cas d'hypertrophie asymétrique trouvée chez des sujets jeunes entre 14 et 44 ans décrit aussi 3 cas familiaux, une jeune fille de 21 ans, morte subitement en voulant rattraper le bus. Du vivant, elle souffrait déjà de palpitations et de dyspnée d'effort, avec tracé électrique comportant hypertrophie ventriculaire droite, bloc de branche droit et fibrillation auriculaire avec un épisode d'embolie cérébrale. Le diagnostic hésitait entre ma-

ladie d'Ebstein et fibro-élastose. L'autopsie trouve un énorme coeur de 450 grammes, avec hypertrophie asymétrique touchant le septum et la paroi antérieure. Ni valvulopathie, ni endocardite, ni thrombose coronarienne. Histologiquement les faisceaux myocardiques sont curieusement agencés en tourbillons, avec de grandes variations dans les dimensions et dans la forme des cellules myocardiques et des noyaux, et ceci au sein d'une fibrose importante. Son frère âgé de 16 ans et mort subitement en vélo révèle à l'autopsie les mêmes anomalies. Chose frappante, une troisième soeur est admise le jour même de la mort subite du frère pour des symptômes identiques à sa soeur.

Dans la même publication, un cas non familial concerne une femme de 45 ans qui présente des signes typiques de rétrécissement mitral avec dyspnée d'effort, fatigue et douleur thoracique, avec palpitations et même, perte de connaissance. L'ECG montre une fibrillation auriculaire et une hypertrophie ventriculaire gauche qu'on expliquait par un souffle diastolique entendu à la base. La radio montre une silhouette mitrale. Sur ce, la patiente est envoyée à la commissurotomie, mais, surprise chirurgicale, il n'y a pas de sténose valvulaire mitrale, cependant que la masse musculaire ventriculaire sous-jacente est telle qu'elle constitue un obstacle au remplissage ventriculaire. Six heures après l'intervention la malade meurt et l'autopsie met en évidence une énorme masse ventriculaire et septale provoquant une déformation de la valve mitrale à la manière d'une gueule de poisson. L'histologie est identique aux cas précédents. Ces remarques révèlent les aspects trompeurs que peuvent donner les formes hypertrophiques des myocardiopathies, et appellent par l'aspect histologique curieux l'hypothèse tumorale dans la genèse de la myocardiopathie.

SCHIBLER 1959, attire l'attention sur la fréquence du syndrome de Wolff-Parkinson-White dans les myocardiopathies familiales. Deux cas dans une fratrie de trois membres en sont en effet atteints : le premier est celui d'une petite fille de 13 ans qui est admise pour une douleur abdominale et à l'examen on a la surprise de découvrir un souffle systolique au bord gauche sternal et à la pointe avec bruit de galop. Un gros coeur avec gros ventricule gauche à la radio et l'image typique d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White à l'ECG. Son frère âgé de 16 ans est plus sérieusement atteint car dès 14 ans il s'essouffle déjà à l'effort avec lipothymie et même syncope. L'examen lui découvre également un souffle systolique largement irradié, maximum au 2e espace intercostal gauche, un gros coeur clinique et radiologique, et un syndrome de Wolff-Parkinson-White. L'entrée en défaillance cardiaque motive alors son admission pour un bilan complet avec cathétérisme qui trouve une élévation des pressions droites. Quelques mois après, le malade meurt dans un cortège de nausée, vomissements et sueurs profuses. La nécropsie trouve un épanchement péricardique de 75 ml et surtout un énorme coeur pesant 1000 grammes avec valves et coronaires normales, parois dilatées et fibrosées. Microscopiquement une fibrose remplaçant du tissu myocardique entre des territoires de myocarde sain avec hypertrophie des cellules myocardiques. A ce propos, le diagnostic différentiel avec une maladie d'Ebstein est évoqué, mais dans cette dernière, la radio thoracique montre plutôt un lit pulmonaire déshabité, et le cathétérisme avec l'enregistrement des potentiels endocavitaires pourra trancher définitivement.

VORIDIS et MAURICE 1959 : trois malades d'origine grecque sur une fratrie de 4 se trouvent porteurs de l'affection. Les âges s'échelonnent de 52 à 56 ans, le tableau clinique est fait de gros coeur, de signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche et de bloc incomplet gauche avec troubles de la repolarisation type ischémie sous-épicardique latérale. Les deux frères évoluent rapidement vers l'insuffisance cardiaque congestive alors que la soeur est morte subitement. Il n'y a pas eu d'autopsie. L'étude généalogique de cette famille ainsi que de dix familles antérieurement publiées fait ressortir le caractère dominant de la transmission génétique. Et toujours sur la base de ces dix familles relatées dans la littérature, les auteurs essayent d'en dégager un profil anatomo-clinique avec discussion étio-pathogénique.

FAIVRE 1959 et PANTHU dans sa thèse de Nancy, rapportent l'observation d'une famille dont 9 membres ont pu être examinés : trois d'une fratrie en sont atteints ainsi que deux de leur descendance. Un jeune homme de 20 ans venu consulter pour une histoire de rectite hémorragique segmentaire est trouvé porteur d'un gros coeur avec souffle systolique méso-télé de pointe, variable, avec bruit de galop, et son ECG est perturbé d'extrasystoles, d'hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauche, de crochetage du complexe QRS, d'inversion de l'onde T et de dépression de ST en précordiales gauches. A la radio, coeur immobile avec rapport cardio-thoracique de 0,57 et hypertrophie ventriculaire gauche nette. Le laboratoire et les examens de routine ou spécialisés pour l'enquête étiologique n'apportent aucune aide. Le cathétérisme est normal. Les autres membres de la famille sont alors convoqués pour examen. Le frère de 14 ans est asymptomatique, mais à l'examen on lui trouve un souffle systolique de pointe, avec hypertrophie ventriculaire gauche électrique sur axe gauche à - 15° avec des complexes QRS crochetés et des troubles ischémiques sous-endocardiques antérieurs étendus, un gros coeur de rapport cardio-thoracique égal à 0,57 avec un ventricule bien pulsatile. La soeur, 26 ans, est modérément essoufflée à l'effort, et à l'examen un souffle méso-télésystolique est entendu au foyer méso-cardiaque et irradie à l'aisselle, variable, accompagné d'un dédoublement intermittent et serré du premier bruit. Le tracé électrique d'hypertrophie ventriculaire gauche sur axe gauche à - 10° comporte en outre des crochetages de QRS et un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (PR = 0,23 seconde) avec troubles de la repolarisation. La cardiomégalie radiologique a un rapport cardio-thoracique de 0,60.

Dans la descendance, deux neveux du probant semblent être également atteints puisque avec un gros coeur globuleux ils ont un souffle systolique, et chez l'un d'eux on a même trouvé un léger gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire de 8 mm Hg (VD = 40, AP = 32). Mais l'image électrique est celui d'une hypertrophie ventriculaire gauche avec déviation axiale gauche..

Au total, chez trois patients, l'affection est identique et la notion de bénignité peut encore une fois être dégagée ici puisqu'il n'y a pas de léthalité. La transmission génétique semble ici être du type récessif puisque les parents sont parfaitement indemnes.

HOLLMAN 1960, fait une étude remarquable sur une famille de 23 membres dont 14 ont pu être examinés. 9 se sont révélés atteints, 4 hommes et 5 femmes. Trois sont morts subitement, l'un à 18 ans en vélo, la deuxième à 21 ans en courant après l'autobus et le troisième à 40 ans au cours d'une insuffisance cardiaque congestive. La clinique, quoique non identique d'un cas à l'autre, comporte cependant une certaine unité : choc de pointe étalé, rythme à trois temps (protodiastolique le plus souvent), souffle systolique et même diastolique (ou plutôt proto ou mésodiastolique), prépondérance auriculaire droite et gauche sur une silhouette cardiaque globuleuse radiologique, enfin signes électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche, de bloc de branche gauche avec déviation axiale gauche et d'onde Q pathologique fine, profonde et pointue, Une certaine ressemblance avec la maladie d'Ebstein est soulignée, en raison de l'augmentation des souffles systolique et diastolique à l'inspiration, évoquant ainsi un gêne au remplissage ventriculaire droit. Ces remarques sont semblables à celles de TEARE 1958, à propos d'une obstruction musculaire sous mitrale et également à celles de GOODWIN 1960, qui décrit un obstacle musculaire créant une sténose aortique.

En faisant une rétrospective, les auteurs constatent que leurs cas ne ressemblent pas à ceux rapportés par EVANS 1949, ni à ceux rapportés par CAMPBELL 1956, car sur deux autopsies ils ont trouvé plutôt une hypertrophie asymétrique prédominant sur le septum et la paroi ventriculaire gauche, et non pas une hypertrophie-dilatation. Seule la publication de DAVIES 1952, avec 5 cas dans une fratrie de 9 faisait état d'une hypertrophie musculaire asymétrique provoquant la sténose aortique. Cette hypertrophie asymétrique simule donc des obstructions, mais avec des atypies qui lui revêtent des masques divers, valvulaire ou congénital, de sorte qu'elle semble rare et finalement le diagnostic d'hypertrophie asymétrique n'est fait qu'à l'autopsie ou du moins à l'intervention quand la sévérité des symptômes l'y amène. La série de HOLLMAN constitue donc sans doute la première publication de myocardiopathie obstructive familiale.

BRENT 1960, de Pittsburgh, étudie deux familles dans lesquelles il trouve également des formes obstructives familiales. Dans la première un jeune homme de 29 ans, étiqueté sténose aortique serrée, est envoyé à l'intervention. A l'ouverture, pas de sténose, mais seulement une hypertrophie du septum. Le patient meurt en post-opératoire d'une nécrose tubulaire aiguë et l'autopsie met en évidence sur un coeur de 560 grammes une hypertrophie asymétrique prédominant sur le septum avec traînées de fibrose sous-endocardiques. Valves et coronaires saines. Le tableau clinique du vivant du malade se résume en une symptomatologie fonctionnelle faite de palpitations, de dyspnée d'effort, de fatigue et de syncopes, des signes d'examen marqués par un souffle systolique apexo-axillaire et au bord gauche sternal , irradiant aux vaisseaux du cou, un double galop protodiastolique et présystolique, un tracé électrique d'hypertrophie ventriculaire gauche. Un pouls bisfériens est enregistré. La radio montre une hypertrophie ventriculaire gauche isolée sans gros coeur, et il n'y a ni calcifications aortiques ni dilatation de l'aorte ascendante. Le cathétérisme affirme la sténose serrée et calcule la surface de la sténose qui tombe en dessous de 0,5 cm^2.L'enquête familiale retrouve deux frères atteints de la même maladie, l'un décédé subitement à 28 ans dans la rue,l'autre âgé de 24 ans est toujours vivant

mais a un souffle systolique au bord gauche sternal et à l'apex sans anomalie électrique et sans gros coeur. Chez les ascendants, 4 décès suspects : 2 morts subites à 25 et 54 ans (la vérification nécropsique de ce dernier trouve un coeur de 560 grammes avec une obstruction sous-aortique par hypertrophie musculaire), un autre et son fils morts tous deux de défaillance cardiaque congestive. Dans la descendance, deux enfants de 10 et 12 ans sont porteurs de gros coeur avec souffle et hypertrophie ventriculaire gauche électrique, et l'un est même conduit à l'intervention pour rétrécissement pulmonaire ou communication interventriculaire, qu'on ne retrouve pas d'ailleurs.

Dans la deuxième famille, sur 6 membres de la fratrie, 4 sont touchés. La première,âgée de 34 ans, souffre depuis 4 ans de dyspnée d'effort, de douleur thoracique et de syncope. L'examen trouve un souffle systolique à l'apex et au bord gauche sternal, la radio et l'ECG une hypertrophie ventriculaire gauche, et enfin le cathétérisme un gradient de pression systolique gauche de 50 mm Hg et la surface aortique est alors estimée à 0, 8 cm^2. Un mois après elle meurt subitement chez elle. La nécropsie trouve un coeur globuleux de 420 grammes avec hypertrophie septale et les valves et les coronaires sont normales. Sa fille, âgée de 11 ans présente le même tableau clinique à l'examen, à savoir un souffle systolique à l'apex et au bord gauche sternal, une hypertrophie ventriculaire gauche électrique et radiologique avec hypertrophie auriculaire gauche, mais le cathétérisme droit est normal sauf une élévation de la pression capillaire pulmonaire à 21 mm Hg. Deux autres soeurs, 30 et 23 ans, ainsi que le fils de l'une d'elle, offrent des tableaux cliniques tout à fait semblables avec souffle systolique apexien et au bord gauche sternal, gros coeur et hypertrophie ventriculaire gauche électrique et radiologique, mais sans gêne fonctionnelle notable. Le frère 14 ans est mort subitement en pleine santé apparente. Et toujours dans la même famille le père est mort à 47 ans "du coeur" et son fils issu d'un premier mariage est mort subitement à 23 ans.

Au total, deux familles de myocardiopathies obstructives familiales prouvées ou non au cathétérisme ou à l'autopsie, mais dont la clinique est tout à fait stéréotypée. Trois ou quatre morts subites dans chaque famille, pour dire la sévérité du pronostic de la myocardiopathie obstructive dans ses formes familiales. Les auteurs formulent des hypothèses physiopathologiques et pensent que l'hypertrophie septale est la première à apparaître, puis secondairement par ses phénomènes d'adaptation, le coeur s'hypertrophie de façon globale pour forcer l'obstacle musculaire septal. Mais l'explication de l'hypertrophie septale initiale n'a pu être fournie. La transmission génétique est du type autosomal dominant.

BEASLEY 1960, de l'Iowa, va enrichir la clinique d'un nouveau mode de manifestation. Une patiente de 34 ans est admise en grande défaillance cardiaque droite simulant un syndrome de Pick avec gros foie, ascite, oedème des membres inférieurs et turgescence jugulaire. Là dessus, un gros coeur global, clinique et radiologique, un tracé électrique de wandering pace-maker avec bloc auriculo-ventriculaire intermittent. Le cathétérisme ne retrouve pas le dip-plateau mais seulement une élévation globale des pressions dans les cavités droites, notamment une pression capillaire pulmonaire à 15 mm Hg et une pression auriculaire droite à 17 mm Hg de moyenne. Une décortication est cependant indiquée mais la thoracotomie s'est avérée blanche : il n'y a pas de péricardite

constrictive. L'évolution se fait vers l'aggravation de l'insuffisance ventriculaire droite avec orthopnée, cyanose, turgescence jugulaire, épanchements multiples dans les séreuses pleurale et péritonéale, assourdissement des bruits du coeur et galop protodiastolique. L'ECG montre une évolution du rythme nodal vers un bloc de branche complet droit et vers la fibrillation auriculaire. L'existence d'un épisode fébrile fait suspecter une greffe bactérienne ou un éventuel lupus érythémateux disséminé, mais tous les examens complémentaires reviennent négatifs. Le traitement digitalo-diurétique étant inopérant, la malade meurt au 15e jour. A l'autopsie : gros coeur avec grosse oreillette droite et fibrose enserrant le ventricule gauche. L'histologie retrouve la fibrose parmi les fibres myocardiques hypertrophiées et vacuolisées, mais sans dépôt de substances étrangères. Ses deux frères mouraient curieusement aussi dans le même tableau d'orthopnée, de turgescence jugulaire, de gros foie, d'ascite et d'oedème des membres inférieurs avec signes de défaillance cardiaque. Huit autres frères, toujours vivants, sont bien portants sauf un qui porte un souffle au coeur, des troubles électriques de repolarisation, sans gros coeur toutefois. Ainsi, dans la même famille, l'issue fatale passe par le biais d'un syndrome de Pick qui qui n'est autre que l'expression clinique de la forme restrictive des myocardiopathies primitives non obstructives.

WALTHER 1960, de Boston, à propos de 3 cas, va revoir la littérature à travers 15 publications totalisant 60 cas. Il en ressort qu'il existe plus d'un type de myocardiopathie familiale et qu'il faut dresser une classification pour pouvoir s'y retrouver en se servant de la base anatomique puisqu'elle a fait sa preuve en permettant de distinguer les formes obstructives des autres formes hypertrophiques avec ou sans dilatation.

De ses trois cas, le premier est un enfant de 8 ans, vu pour un état de fatigue anormale qui l'oblige à réduire considérablement ses activités physiques. L'auscultation trouve un souffle systolique au bord gauche sternal et à l'apex, un dédoublement du deuxième bruit suivi d'un galop protodiastolique. A la radio, une cardiomégalie et à l'ECG un bloc droit complet. Le cathétérisme cardiaque est normal et l'angiocardiographie montre une cavité ventriculaire gauche dilatée. A sa sortie de l'hôpital le malade meurt subitement. Une autopsie est pratiquée, montrant un coeur globuleux de 385 grammes, avec des parois ventriculaires gauches épaissies, et surtout un énorme septum bombant dans les chambres de chasse des deux ventricules. Coronaires et valves normales. L'histologie retrouve une fibrose en traînée dans la paroi septale, ainsi que dans la paroi ventriculaire gauche, siégée électivement dans la partie sous-endocardique, ainsi qu'une hypertrophie des fibres myocardiques avec gros noyaux. Le deuxième frère, 7 ans, est asymptomatique, mais l'examen scolaire de routine lui découvre un gros coeur et un souffle cardiaque, point de départ d'un examen cardio-vasculaire complet. Son ECG comporte une déviation axiale gauche, un sous décalage de ST et des complexes QRS diphasiques, amples en DII, VF et sur tout le précordium. Peu de temps après, mort subite. La nécropsie trouve un gros coeur et la microscopie une hypertrophie des fibres musculaires à gros noyaux et une fibrose en bande. Les petites artères ont une hypertrophie de leur média dans un petit nombre de cas. Le troisième frère est asymptomatique mais il est convoqué pour examen après connaissance des deux cas précédents. Coeur globuleux, souffle systolique au bord gauche sternal et à l'apex, ondes Q pathologiques fines, profondes et pointues en DII, DIII, VF et V5, V6. Le reste

de l'enquête familiale est négatif. Ainsi dans cette fratrie, trois cas identiques de myocardiopathie avec deux issues fatales, ce qui fait craindre pour le troisième un pronostic réservé.

BATTERSBY 1961, de Baltimore, attire l'attention sur une famille dont il étudie les membres sur deux branches. L'observation présente un certain intérêt surtout anatomique comme on va le voir. Sur la première branche, 4 cas de mort, 3 subitement et un par défaillance cardiaque et deux autopsies vont montrer des coeurs pesant 550 et 460 grammes, avec hypertrophie concentrique et dilatation. L'histologie trouve une fibrose dissociant les fibres myocardiques restées saines mais hypertrophiées, à côté des fibres myocardiques en cours de dégénérescence vacuolaire avec noyau de forme bizarre. Les colorations effectuées pour préciser le contenu des vacuoles révèlent une substance PAS positive non métachromatique au crésyl violet ou au bleu de toluidine. Ce n'est pas du glycogène, mais vraisemblablement un mucopolysaccharide. Et c'est l'anatomie qui fait l'unité de ces cas qui en fait sont assez protéiformes au point de vue clinique.

Effectivement le premier cas est celui d'un jeune homme de 27 ans, dyspnéique, admis pour un tableau d'infarctus rénal par embolie avec douleur épigastrique irradiant au flanc droit et hématurie. L'examen cardio-vasculaire objective alors des signes d'auscultation avec un souffle systolique intermittent au foyer pulmonaire associé à un dédoublement du second bruit, des signes radiologiques de gros coeur global et des signes électriques de déviation axiale gauche sur bloc de branche droite (un bi-bloc par conséquent), enfin des signes hémodynamiques d'élévation des pressions capillaire pulmonaire, artérielle pulmonaire et ventriculaire droite avec augmentation de la pression télédiastolique de remplissage ventriculaire gauche. Les modifications électriques passent d'un type à l'autre de bloc auriculo-ventriculaire, bloc 2/1, 3/2 et Luciani-Wenckebach avant la mort subite par embolie pulmonaire. Sa soeur, 39 ans, est connue pour avoir un gros coeur lors d'un examen de routine il y a 5 ans. Annoncée par une dyspnée d'effort et des douleurs thoraciques, l'insuffisance cardiaque devient d'emblée congestive avec épanchement péricardique et hépatomégalie, mais sans oedème. La gravité et les récidives de l'épanchement sont telles que l'on est obligé de procéder à une péricardectomie des 2/3, mais 2 jours après l'intervention elle meurt subitement. L'autopsie, avec la découverte de la fibrose myocardique est en fait une surprise, car on s'attendait à une pathologie péricardique majeure. Des 5 cas étudiés dans cette famille, deux autres sont morts, l'un de défaillance cardiaque à 48 ans, l'autre subitement à 23 ans, mais il n'a pas été fait d'autopsie. Le 5e cas est une femme de 39 ans, dyspnéique avec orthopnée et syncopes, sans souffle mais un gros coeur radiologique. Un dédoublement du deuxième bruit est expliqué vraisemblablement par le bloc de branche droit sur axe gauche avec bloc du premier degré.

La deuxième branche de cette famille est de lien consanguin et on y trouve deux cas, l'un mourant à 27 ans de défaillance cardiaque avec un gros coeur sans souffle, mais avec troubles du rythme et de la conduction (tachycardie

nodale puis fibrillation auriculaire avec un tracé préalable de bloc gauche et déviation axiale gauche). Sa soeur, 20 ans, meurt elle aussi mais subitement après un court épisode de dyspnée d'effort.

Sept cas donc dans cette famille, représentant une modalité évolutive extrêmement sévère, car six sont décédés peu de temps après l'installation des signes fonctionnels significatifs : survie maximum de 22 mois. La transmission semble du type récessif puisque les parents sont sains.

Devant le caractère protéiforme des manifestations cliniques et anatomiques, car le gros coeur n'est pas obligatoirement présent dans tous les cas, Battersby suggère alors la dénomination "cardiomyopathie familiale, moins spécifique et moins restrictive que "cardiomégalie familiale", terme fabriqué par Evans en 1949.

PARE 1961, à Montréal, réalise une étude sur une série exceptionnelle de myocardiopathie familiale puisque dans une seule famille issue d'un émigré de France du XVIIe siècle, sur 77 membres examinés, 20 en sont trouvés atteints, sans compter 10 autres, décédés antérieurement qui se sont révélés eux aussi, d'après les documents et renseignements fournis par la famille, touchés par la maladie.

Le point de départ, c'est l'admission simultanée dans le Service de deux frères, 39 et 41, pour accident vasculaire cérébral. On leur découvre un gros coeur inexpliqué. L'anamnèse retrouve une incidence inhabituelle de morts subites et d'accidents vasculaires cérébraux dans la famille, ce qui fait suspecter la nature familiale de l'affection cardio-vasculaire et conduit à l'examen systématique des 77 membres de la famille pendant les deux années qui suivent. Une hypocholestérolémie est trouvée chez 6 patients, et Paré remarque que tous les patients ayant une hypocholestérolémie font un tableau clinique plus sévère. Comme si cette hypocholestérolémie (due à une hyperthyroïdie ou une maladie avancée du foie) imprime une note de sévérité supplémentaire à la myocardiopathie. La recherche d'une éventuelle pathologie de la thyroïde ou du foie chez ces malades reste cependant négative. Par ailleurs, l'examen montre qu'environ 50 % des enfants de sujets malades sont malades également, et ceci sans distinction de sexe. Argument en faveur par conséquent d'une transmission héréditaire du type autosomal dominant.

Les auteurs insistent sur les stigmates anatomiques relevés dans trois cas autopsiés qui portent à croire à un trouble du développement embryologique du système cardio-vasculaire :

- hypertrophie massive localisée à la portion supérieure du septum interventriculaire,
- architecture désordonnée inhabituelle des fibres myocardiques,
- hypoplasie de l'aorte et des grosses artères, avec à l'histologie atrophie et dégénérescence de la média et accumulation d'une substance mucoïde basophile - que l'on rencontre fréquemment dans la maladie de Marfan.

Une telle atteinte, à la fois du myocarde et de la média des grosses artères, oriente donc vers un trouble congénital de type dégénératif de tout le système cardio-vasculaire. Ce qui amène les auteurs à proposer le terme de "dysplasie héréditaire cardio-vasculaire".

SCHRADER 1961, de Minnesota, rapporte deux analyses anatomo-cliniques chez deux soeurs 17 et 21 ans, décédées d'insuffisance cardiaque congestive d'origine indéterminée, après avoir présenté un tableau clinique de myocardiopathie primitive singularisé par l'existence chez toutes les deux d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White typique avec syncopes. A ce propos, l'auteur revoit la littérature, notamment en ce qui concerne les critères anatomiques pour trouver des indices éventuels qui pourraient guider vers la connaissance étiologique. C'est ainsi qu'il écarte successivement la myocardite, les coeurs scléro-dermiques, les glycogénoses, et envisage le rapport possible avec les ataxies de Friedreich et les myocardiopathies obstructives. La physiopathogénie est formulée comme suit :

1 - Selon Black-Schaffer et Turner, une anomalie de la division cellulaire aboutissant à un raccourcissement de la longueur des fibres myocardiques provoquerait une perte de l'efficacité du myocarde. Secondairement, l'hypertrophie et la dilatation, et parfois la fibrose, en seraient les conséquences.

2 - Un phénomène anoxique par hypertrophie progressive ou par diminution de la lumière des vaisseaux, ou par trouble métabolique, enzymatique vraisemblablement, touchant la fibre myocardique, entraînerait la dilatation et la dégénérescence du myocarde.

WHITFIELD 1961, de Birmingham, à propos d'une patiente de 23 ans adressée par son médecin pour un avis au sujet des risques encourus lors de futures maternités, car en effet lors de sa première grossesse est apparue une défaillance cardiaque passagère, découvre 10 cas de myocardiopathie dans sa famille dont 3 ont eu une issue fatale (2 par insuffisance cardiaque et un subitement) et trois autres morts attribuées à une condition cardiaque. L'examen de ces dix malades permet de noter deux faits singuliers :

- la grande fréquence de la douleur cardiaque (3 cas) parmi les signes fonctionnels, associée à des signes électriques suspects : ondes Q pathologiques, et troubles de la repolarisation. La douleur est décrite comme de survenue tardive (plusieurs années après l'apparition de la dyspnée d'effort) avec tous les critères de l'angor, c'est-à-dire survenue à l'effort et même distribution topographique, mais elle est très prolongée et peut durer jusqu'à une heure ou deux, par contre l'action de la nitroglycérine est efficace.

- Le tableau d'une pathologie mitrale est noté plusieurs fois, électriquement avec une onde P bifide et élargie, radiologiquement avec la silhouette mitrale, et hémodynamiquement car il y a manifestement une gêne au remplissage ventriculaire qui fait monter les pressions capillaire pulmonaire ou auriculaire droite qui, déjà élevées au repos, vont augmenter considérablement à

l'effort. Dans deux cas, l'autopsie trouve une fibrose dans un myocarde pâle, ferme et hypertrophié, avec des grosses oreillettes, et à l'histologie des bandes épaisses de fibrose et des myofibrilles très hypertrophiées.

En ce qui concerne le problème des rapports éventuels entre la grossesse et la myocardiopathie familiale, il semble que la relation de cause à effet reste cantonnée aux perturbations hémodynamiques gravidiques qui pourraient induire une insuffisance cardiaque passagère, régressive lors du post-partum, contrairement à certaines formes de myocardiopathies puerpérale où l'insuffisance cardiaque persiste et devient irréductible (Meadows 1957). L'interférence de la myocardiopathie familiale semble donc minime, vu que certaines femmes qui en sont atteintes ont eu des maternités sans incidents et une descendance normale.

GLOOR 1961, de Berne, décrit une famille de Frutingen dont 5 membres ont une hypertrophie cardiaque idiopathique indiscutable, et 4 autres la même atteinte moins évidente. Forte incidence de bloc de branche droite et un homme de 22 ans meurt subitement. Son autopsie révèle des fines travées fibreuses au sein d'un myocarde considérablement hypertrophié. A ce propos l'auteur dresse un tableau synoptique de 48 cas connus dans la bibliographie.

BARRY 1962, publie 15 cas relevés dans une famille habitant la région rurale de Suffolk (Angleterre) sur 4 branches et 4 générations. Seules deux branches sont touchées, les deux autres qui restent indemnes ont quitté la contrée depuis très longtemps pour aller s'établir en ville. C'est dans l'une de ces branches que la concentration des cas est maximale puisqu'on y relève 7 cas dont 3 morts subitement. Leur autopsie fait découvrir dans les fibres myocardiques des granules et des paillettes d'une substance mucopolysaccharide neutre PAS positive et non métachromatique. Des 15 cas, 9 sont atteints avec certitude bien que fonctionnellement ils n'en souffrent pas de façon dramatique. 5 sont indemnes de tout signe fonctionnel, 3 ont une dyspnée d'effort isolée, un cumule dyspnée et palpitations avec syncopes. Dans deux cas la mort subite survient moins d'un mois après que les sujets sont examinés et chez qui on n'a rien trouvé d'inquiétant ni de signes d'évolutivité, ce qui fait penser que la présence ou l'absence de signes fonctionnels ne fournit aucune aide valable pour formuler un pronostic. L'ECG ne retrouve pas la fréquence de troubles de conduction comme l'ont décrit les premiers auteurs (Evans, Gaunt, Campbell), et un seul cas présente un bloc intra-ventriculaire . C'est plutôt une hypertrophie ventriculaire avec des ondes Q de pseudo-nécrose ou des altérations de la repolarisation du type ischémie latérale. Le fait troublant dans cette observation est que 4 malades ont des manifestations dépressives mentales, est-ce une coïncidence ou est-ce un fait significatif, en tout cas il n'en est pas fait mention antérieurement. La nécropsie qui révèle des coeurs étonamment gros : 560 et 540 grammes pour des enfants de 10 et 12 ans, fait voir une hypertrophie concentrique avec dilatation de toutes les cavités, avec un myocarde pâle et ferme parsemé de plages de fibrose. L'histologie, outre la substance PAS positive mentionnée plus haut, permet de constater l'existence d'une hypertrophie de la média des petites artères avec grande abondance de fibres élastiques.

En revoyant les publications de la littérature, l'auteur parvient à distinguer trois groupes anatomiques :

- hypertrophie asymétrique, prédominant au septum et à la paroi du ventricule gauche, sans grande lésion de fibrose visible,
- hypertrophie globale, toujours sans lésion évidente de fibrose,
- hypertrophie avec forte dilatation associée à de larges plages de fibrose.

Et précisément dans cette famille qu'il a décrite, l'anatomie répond à chacun des trois groupes ainsi définis.

BISHOP 1962, Birmingham, relate l'observation d'une famille dans laquelle une femme de 47 ans et trois de ses quatre enfants, 15, 17 et 24 ans, sont atteints. La mère a un souffle cardiaque qu'on a attribué à une cardiopathie congénitale sans plus de précision. Un de ses fils âgés de 15 ans, meurt subitement au cours d'un match de foot-ball. Deux ans après, c'est le tour de la mère. Des trois enfants survivants on trouve chez deux une anomalie d'auscultation faite essentiellement de bruit de galop. L'un va mourir subitement dans la rue à 17 ans, alors que l'autre, 24 ans, après un accouchement sans histoire, entre en décompensation cardiaque et est admise pour cathétérisme. Aucune malformation congénitale n'est trouvée, mais une insuffisance ventriculaire gauche. La survenue de troubles du rythme a nécessité la mise sous quinidine.

C'est à ce propos que Bishop reprend les observations et propose une classification basée toujours sur l'anatomie, distinguant les cas avec hypertrophie asymétrique ou concentrique, les cas avec ou sans fibrose, en insistant que ni la clinique ni l'histologie ne peut fournir de critères différentiels à ces formes.

WESTLAKE 1962, de l'état de New-York, rapporte la notion déjà connue de syndrome de Wolff-Parkinson-White familial (Ohnell 1944, Mc Intire 1955, Averill 1956, Sökmen 1957, Harnischfeger 1959), mais cette fois-ci en coïncidence avec la myocardiopathie familiale. En effet l'arbre généalogique de la famille qu'il étudie montre dans une fratrie de 8, six membres atteints à la fois de myocardiopathie et de syndrome de Wolff-Parkinson-White. Dans leur descendance, 3 enfants ont un syndrome de WPW isolé, ainsi que dans l'ascendance 2 autres ont un WPW isolé. Au total 11 membres sont porteurs de WPW, tous du type B sauf un. Deux sont morts subitement au même âge : 17 ans, et tous les deux sur un terrain de sport.

L'auteur formule alors l'hypothèse physiopathologique que le WPW est le premier trouble à survenir. Comme c'est un type B, il va induire l'apparition d'une obstruction fonctionnelle qui conduit alors vers l'hypertrophie de la chambre de chasse du ventricule gauche, lequel va s'hypertrophier de façon concentrique secondairement. Pour supporter un tel concept, il faut trouver un cas correspondant à un syndrome de WPW du type A qui induira une hypertrophie de la chambre de chasse ventriculaire droite.

La mort subite chez ces deux patients est attribuée soit à une tachycardie supra-ventriculaire, soit à une fibrillation ventriculaire. La prévention d'une telle éventualité nécessite le recours des drogues, l'atropine par exemple, pour favoriser la conduction auriculo-ventriculaire nodale, et la quinidine pour prévenir les tachycardies.

BJORCK 1964, de Stockholm, à propos de 5 familles qu'il a étudiées, va évoquer le caractère protéiforme des myocardiopathies et les difficultés pour les classer car aucun critère c'est acceptable, notamment en ce qui concerne l'étiopathogénie qui n'est encore qu'hypothétique. Un fait semble admis, c'est que les myocardiopathies forment un vaste cadre qui groupe des maladies de causes diverses altérant le myocarde dans sa structure ou dans la fonction, ou les deux, et le résultat final de ces différents processus causaux est le développement de la fibrose myocardique.

Dans la première famille, une femme de 28 ans, qui souffre de dyspnée d'effort et de douleur thoracique, présente à l'examen un gros coeur, un souffle systolique au 4e espace intercostal gauche, des troubles électriques d'hypertrophie ventriculaire gauche avec fort voltage et élargissement de QRS à 0,14 seconde, et inversion de T sur un PR court (0,05 seconde). Le cathétérisme trouve des pressions normales, par contre l'angiocardiographie, avec des images de rétrécissement des cavités droite et gauche évoque un éventuel rhabdomyome du septum. Son enfant est mort rapidement après sa naissance et un cousin meurt à 51 ans de gros coeur. Peut-être donc une forme d'hypertrophie asymétrique dans cette famille.

La deuxième famille est plus conforme à la description d'Evans : un homme de 20 ans, tachycardique lors des efforts ou lors des émotions, lipothymique également, révèle un gros coeur à l'examen et un syndrome de WPW à l'ECG. L'évolution vers un bloc auriculo-ventriculaire complet nécessite alors l'implantation d'un pace-maker, mais malheureusement une fibrillation ventriculaire survenue une semaine plus tard met fin à cette évolution. A l'autopsie, sur un gros coeur de 825 grammes, ne trouve pas d'anomalie coronaire, ni valvulaire, mais une fibrose envahissant le myocarde, surtout au niveau du septum. Une soeur et une demi-soeur, ainsi que le père sont également cardiaques. Les investigations des porteurs de WPW sont donc susceptibles d'aboutir à la découverte de myocardiopathie.

La troisième famille dont quatre membres sont cardiaques oriente vers une histoire coronarienne : un homme de 37 ans, dyspnéique à l'effort, ressent en outre des palpitations et des douleurs angineuses typiques. A l'examen, un gros coeur, une déviation axiale droite, des ondes Q pathologiques. La coronarographie objective une obstruction de la coronaire droite à 7 cm. de son origine. Mais l'histoire familiale est troublante : un frère est mort subitement à 27 ans, un autre 42 ans a des douleurs angineuses mais la coronarographie ne montre rien d'anormal, et un troisième 44 ans, a un souffle au coeur avec des anomalies électriques.

La quatrième famille comporte 3 morts subites, sur une fratrie de 5 membres. Le premier, vu à l'âge de 23 ans, est recommandé par son médecin de modérer ses activités sinon il n'aura que 6 mois à vivre. Outrepassant ces conseils, il mène une vie apparemment normale, mais au cours d'une square-danse il tombe subitement et meurt. La nécropsie trouve un coeur de 680 grammes avec une hypertrophie ventriculaire gauche de 25 mm. de paroi, sans lésion coronaire ni valvulaire, mais une fibrose septale avec un granulome inflammatoire périvasculaire du type myocardite chronique. Sa soeur, 25 ans, dyspnéique et gros coeur dès l'âge de 20 ans, est diagnostiquée par un cardiologue de Stockholm comme porteuse de sténose mitrale, mais elle mourra peu de temps après subitement au cours d'une calme discussion autour d'une tasse de thé. L'autopsie sur un gros coeur de 675 grammes avec hypertrophie de toutes les cavités, ne montre rien d'anormal, sauf une aorte un peu réduite de calibre, expliquant peut-être l'hypertrophie cardiaque. Un frère de 10 ans est mort subitement dans un bassin de natation. Par ailleurs, le père est mort jeune également, mais l'autopsie ne rapporte pas la cause de mort au coeur. La mère enfin est cardiaque elle aussi, mais se ménage pour survivre plus longtemps.

La dernière famille avec 4 cas comporte une histoire peu banale. Une femme de 52 ans est vue en grande insuffisance cardiaque, puis meurt une semaine avant l'admission de son fils dans le même Service, qui présente lui aussi une grande défaillance cardiaque. Pendant l'année qui précède son admission il accusait une dyspnée d'effort, des douleurs thoraciques et des crises de tachycardie. A la radio, un gros coeur, à l'ECG un élargissement de QRS avec des troubles conductifs intra-ventriculaires. Les recherches d'infection virale, bactérienne ou parasitaire sont négatives. La soeur de ce dernier, 29 ans, porteuse de goitre, a un gros coeur et un souffle cardiaque, mais son ECG est normal. L'autopsie de la mère, sur un coeur de 570 grammes, montre une fibrose à l'histologie et une infiltration inflammatoire. Cette famille est classée délibérément dans le cadre des myocardites familiales, bien qu'aucun agent infectieux ne soit retrouvé. Les arguments reposent seulement sur des critères anatomo-pathologiques dont on sait la signification peu claire en ce qui concerne une atteinte inflammatoire, et également sur une relation temporelle entre la détérioration aiguë chez la mère et celle du fils. L'auteur pense à la possibilité qu'ont les virus de rester à l'état quiescent pendant des dizaines d'années (comme le virus de l'hépatite) et à leur possibilité de transmettre la myocardite à la manière des tumeurs virales. Une autre possibilité est la susceptibilité particulière d'un terrain familial à l'agression virale : ce serait alors une réponse immunologique particulière en quelque sorte.

KARIV 1964, de Tel-Aviv, décrit trois familles juives respectivement d'origine syrio-égyptienne, iraquienne et européenne, comportant 14 cas au total. Les données de la clinique semblent conformes à la description d'Evans. Toutefois, si dans la première famille deux cas sont suivis jusqu'à l'autopsie, dans les deux autres il n'y a pas eu de cas léthaux, et on peut les considérer comme faisant partie des formes bénignes telles qu'elles sont décrites par Facquet, Kremer et Faivre. L'étude est surtout intéressante car c'est la première fois que l'électrocardiogramme et le vectocardiogramme sont étudiés sur un aussi grand nombre de cas familiaux et sur une si grande étendue d'âges (de 4 à 43 ans).

1 - L'éventail des troubles électriques consiste essentiellement en :

- troubles du rythme : extra-systoles, fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, tachycardie supra-ventriculaire et syndrome de pré-excitation,

- troubles du complexe QRS avec onde Q pathologique (10 cas sur 14) et hypertrophie ventriculaire,

- troubles de la repolarisation (7 cas sur 14).

2 - La distribution selon l'âge est plus intéressante :

- les ondes Q pathologiques sont plus volontiers chez les enfants de moins de 10 ans (4 cas sur 5)

- tendance à leur effacement avec l'âge : chez 5 adultes, 4 voient disparaître ou diminuer leurs ondes Q, mais en même temps apparaissent les troubles de la conduction intra-ventriculaire. Le seul patient qui garde une onde Q immuable a en même temps un bloc de branche droit.

3 - Le vectocardiogramme, établi en fonction de l'âge, montre une évolution des boucles, de la forme arrondie, trapue, large, propre au jeune âge, vers la miniaturisation avec angulations, croisements, changements brusques de direction.

4 - La corrélation ECG/Vectocardiogramme a pu être établie et leur complémentarité est évidente :

- les ondes Q sont en rapport avec la saillie en avant et en bas de la partie initiale de la boucle QRS chez le sujet jeune. A l'âge adulte, l'effacement de l'onde Q correspond à un déplacement dans la direction opposée de cette portion initiale,

- Les troubles de la repolarisation (T inversée), concordent avec une hypertrophie ventriculaire. Même en l'absence d'autres critères ECG, le vectocardiogramme permet de les attribuer à l'hypertrophie ventriculaire.

- Les aspects rsr' ou l'élargissement de QRS correspondent au croisement et à la perte de l'arrondi des boucles, et au ralentissement de la conduction, choses qui ne se voient pas chez des sujets de moins de 10 ans.

- Le vectocardiogramme confirme enfin un syndrome de WPW décelé à l'ECG.

Ainsi, à partir de cette étude, la signification réelle des ondes Q pathologiques peut être rapportée à une hypertrophie septale précocément apparue. Celle-ci va s'effacer progressivement lorsque l'hypertrophie gagnera de façon concentrique le reste des ventricules pendant que va apparaître la fibrose et les troubles de conduction n'en sont que la conséquence. Enfin l'ECG apparait comme moyen de détection précoce de la maladie, en particulier chez le sujet asymptomatique.

OCKERMAN 1964, sur 21 cas suédois issus de deux familles, utilise des techniques enzymologiques pour déceler les troubles métaboliques du myocarde,

notamment en ce qui concerne l'utilisation du glycogène. Les rapports éventuels qui pourraient exister entre les myocardiopathies familiales et les troubles de la glycogénolyse sont définitivement écartés puisqu'il n'y a pas de troubles enzymatiques (glucose-6-phosphatase, alpha-glucosidase, amylo-1-6-glucosidase).

CHAPTAL 1964, à propos de deux observations, va envisager un éventuel rapport avec la maladie de Recklinghausen et un essai de compréhension physiopathologique des manifestations de la maladie. Son premier cas est celui d'un jeune garçon de 15 ans, essoufflé dès 8 ans, avec gros coeur et troubles électriques évoquant une anomalie des coronaires. L'aggravation des symptômes avec multiplication des malaises et lipothymie conduit à l'hospitalisation. Il s'agit d'un débile mental modéré avec retard somatique, sans signes d'insuffisance cardiaque. L'auscultation ne trouve qu'un souffle systolique mésocardiaque à irradiation pulmonaire et un rythme à trois temps, par contre à la radio un gros coeur global et à l'ECG une hypertrophie bi-ventriculaire et auriculaire gauche, des troubles de conduction à type de bloc gauche et droit incomplets et des troubles de la repolarisation. Le cathétérisme objective une onde a géante au capillaire pulmonaire, ainsi qu'à l'oreillette droite, reflet de la gêne au remplissage des deux ventricules, en l'absence de tout rétrécissement mitral ou tricuspidien, et de tout gradient trans-sigmoïdien aortique ou pulmonaire. L'évolution se fait vers l'aggravation des troubles électriques et la mort subite survient lors d'un accès de lipothymie. L'autopsie trouve un gros coeur pesant 340 grammes, avec dilatation des oreillettes et hypertrophie globale des deux ventricules et du septum. La microscopie retrouve les trois types classiques de lésions : plages fibreuses au sein des fibres myocardiques hypertrophiées dont certaines évoluent vers la dégénérescence collagène et certaines autres vers la surcharge en glycogène, enfin des petits vaisseaux à paroi épaissie. Sa soeur, une fillette de 8 ans, est essoufflée à l'effort, mais l'examen ne trouve qu'un rythme à trois temps isolé, sans souffle, sur coeur globuleux de volume subnormal. Les troubles électriques sont analogues à ceux du frère. Le cathétérisme trouve des pressions VD et AP à la limite supérieure de la normale et un capillaire pulmonaire élevé. Fait frappant : la patiente porte des tâches pigmentées de taille variable, diffuses, surélevées, qui sont des hamartomes cutanés à la biopsie. L'enquête familiale constate les mêmes lésions cutanées chez la mère, avec en plus une cypho-scoliose, mais sans évidence d'atteinte cardiaque. S'agit-il de cas de maladie de Recklinghausen ?

Cette étude a permis la compréhension physiopathologique de la symptomatologie à partir des données de la nécropsie : l'hypertrophie ventriculaire et septale ainsi que la fibrose diminuent la compliance ventriculaire et entraînent une rigidité qui gêne le remplissage ventriculaire et provoquent le retentissement en amont (hypertrophie et dilatation des oreillettes, ondes a géantes au CP et à l'OD, élévation des pressions CP). La dilatation de l'oreillette droite entraîne l'apparition des troubles du rythme, la fibrose septale celle des troubles de conduction. Les signes d'ischémie enfin sont liés à la présence de la fibrose plus ou moins étendue.

MAURICE 1964, à propos de deux cas de cardiomégalie familiale dont l'un avec autopsie, va entreprendre une revue de la question sur le plan anatomo-

clinique, comparativement avec les formes sporadiques de myocardiopathie idiopathique. Le premier cas est un homme de 31 ans, mécanicien à la SNCF qui manifeste sa maladie d'emblée par une insuffisance cardiaque à 29 ans, avec suffocation nocturne, gros foie et oedème des membres inférieurs. Les données de l'auscultation orientent vers une atteinte myocardique avec un souffle systolique doux apexo-axillaire et un galop proto-diastolique. Un gros coeur radiologique et une altération électrique avec hypertrophie auriculaire gauche, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (PR = 0,24 seconde), micro-voltage et onde Q pathologique en V7 avec troubles de la repolarisation. La pression veineuse est à 20-24 cm. d'eau. Le reste des examens ne présente aucun intérêt particulier si ce n'est pour écarter toute étiologie à cette insuffisance cardiaque. L'évolution est sur le plan électrique marquée par une aggravation des troubles de conduction qui passent en BAV du second degré et tachysystolie auriculaire à 200, bloc 2/1 ou 3/1. Sur le plan clinique l'insuffisance cardiaque devient irréductible et la mort emporte finalement le malade par perforation gastrique compliquée de péritonite septique conséquente à un traitement corticoïde. La nécropsie, sur un gros coeur mou et flasque de 595 grammes montre une dilatation des 4 cavités sans hypertrophie notable. Valves et coronaires normales. Sclérose macroscopique à prédominance gauche en bandes de 3 à 4 cm. d'épaisseur, et aussi en îlots disséminés dans toute l'épaisseur du myocarde. L'histologie retrouve l'hypertrophie des fibres myocardiques avec aspect de pycnose nucléaire, mais sans vacuoles, avec conservation de la double striation, et la sclérose mutilante sévère, sans aucun infiltrat inflammatoire. Le frère, 25 ans, cultivateur en Charente, n'a aucun antécédent pathologique connu malgré un coeur un peu gros noté dès le service militaire. A 23 ans, dyspnée et palpitations, et hépatalgie. A 25 ans donc il est admis sur la constatation d'image électrique de nécrose latérale sans aucun signe d'insuffisance cardiaque. L'examen ne trouve qu'un choc étalé de la pointe et un gros coeur avec bord gauche akinétique. Le patient quitte l'hôpital avec l'étiquette : artère coronaire anormale (à ce moment là la notion de la maladie du frère manquait). Quelques mois plus tard, une insuffisance cardiaque emporte le malade et il n'y a pas eu d'autopsie. L'enquête familiale trouve du côté paternel 9 oncles dont 6 sont morts de maladies inconnues, et du côté maternel une tante morte subitement à 47 ans.

Une revue de 22 observations anatomo-cliniques provenant de la littérature permet de distinguer 2 variétés anatomiques :

1 - hypertrophie concentrique avec prédominance gauche

2 - hypertrophie-dilatation globale.

Mais des nuances cliniques les différencient :

a - hypertrophie concentrique :

- forte incidence de mort subite
- grande latence clinique
- haut voltage électrique

b - Hypertrophie-dilatation :
- insuffisance cardiaque volontiers
- symptomatologie plus bruyante
- bas voltage à l'ECG.

Ainsi, au caractère familial près, ces deux variétés se retrouvent dans le cadre plus vaste des myocardiopathies primitives. Et il semble donc qu'au terme de cardiomégalie familiale ne s'attache aucune entité anatomique particulière.

GRIFFITH 1965, Los Angelès, publie un cas de bloc auriculo-ventriculaire complet avec accidents d'Adams-Stokes survenu chez une femme de 33 ans porteuse d'une myocardiopathie familiale, puisque les données de la clinique sont celles qu'a définies Evans en 1949, et que dans la famille deux membres sont morts subitement de crises d'Adams-Stokes à 25 et 29 ans, et deux autres atteints de formes moins graves. L'évolution de ce bloc est telle que la survenue d'un arrêt cardiaque inopiné mais rattrappé à temps oblige la pose d'un pace-maker, l'Isuprel s'étant révélé inopérant. Après un court épisode de parasystolie, le coeur est parfaitement entraîné et la patiente retrouve une vie quasi sans incidents. A cette occasion on a pu pratiquer une biopsie du myocarde qui révèle les classiques aspects d'hypertrophie des fibres myocardiques et de fibrose focale coexistant avec des lésions de myocardite chronique interstitielle.

Cette tentative thérapeutique, si elle a pu éviter une mort subite, n'est néanmoins que symptomatique et ne ralentit nullement le processus pathologique.

BOYD 1965, Indianapolis, sur 43 sujets examinés provenant de 3 familles, 14 s'avèrent être atteints. Cependant les tableaux cliniques diffèrent d'une famille à l'autre.

Dans la première, les malades ont une malformation associée qui est la déformation des doigts en baguette de tambour. 5 cas détaillés, et tous les 5 sont morts. Deux meurent subitement à 20 et 37 ans, deux autres par défaillance cardiaque congestive à 23 et 40 ans. Deux cas sont cathétérisés et autopsiés, montrant un gros coeur (400 et 480 g.) avec une forte dilatation des cavités cardiaques, et même dans un cas on a constaté une oreillette droite papyracée. La clinique dans deux cas est singularisée par l'existence d'un syndrome de Pick typique avec ascite, gros foie et oedème qui conduit à la thoracotomie.

Dans la deuxième famille, 4 membres sont atteints, parmi lesquels une femme et son enfant ont en plus un goitre, dans un contexte de goitre familial puisque 9 autres membres de la famille en sont porteurs. La revue de la littérature trouve des circonstances analogues chez 6 patients de Paré qui associent myocardiopathie sévère et hypocholestérolémie. La clinique et l'hémodynamique ainsi que l'anatomie permettent de classer les cas de cette famille dans le cadre des formes obstructives. Et l'obstruction ici simule un obstacle mitral ou tricuspidien, et une fois, la thoracotomie est demandée pour éliminer une

lésion tricuspidienne. Car le cathétérisme a montré un gradient à travers la tricuspide antérieurement. Un patient a simulé une sténose mitrale, avec gradient diastolique, fibrillation auriculaire et embolies systémiques. Trois cas sont morts de défaillance cardiaque congestive et un autre subitement à 11 ans.

La troisième famille comporte 4 cas certains et 2 probables. C'est une histoire de douleurs cardiaques dans deux cas, et la clinique aussi bien que l'ECG ont diagnostiqué insuffisance coronarienne avant que le véritable diagnostic soit rétabli : l'un des deux meurt en effet et permet une vérification nécropsique du parfait état des coronaires et permet de mettre en évidence une substance PAS positive et diastase-résistante dans la fibre myocardique de nature mucopolysaccharidique.

Ainsi trois aspects cliniques sont évoqués dans ces trois familles, et la transmission génétique y est du type autosomal dominant. La pluralité des aspects anatomiques suggère des facteurs étio-pathogéniques différents.

TREGER 1965, de Denver, a pu sur une seule famille comportant deux larges branches rapporter une observation originale à plusieurs points de vue.

Sur la branche étudiée en détail, 11 cas de myocardiopathie sont décelés parmi lesquels se trouve un cas de myocardiopathie obstructive typique, confirmé par le cathétérisme. Il s'agit d'un jeune homme de 20 ans qui fait des syncopes d'effort depuis 5 ans et chez qui on note depuis longtemps un souffle systolique. Un premier cathétérisme pratiqué à 14 ans montre des pressions normales à part un capillaire pulmonaire un peu élevé. A l'âge de 20 ans, l'augmentation de la cardiomégalie et des troubles électriques du type hypertrophie biventriculaire et des troubles de repolarisation amène à faire pratiquer un nouveau bilan hémodynamique qui met alors en évidence un gradient intra-ventriculaire dans les deux ventricules même au repos. Le phonomécanogramme est par ailleurs caractéristique d'une myocardiopathie obstructive. Sa mère, 45 ans, dyspnéique à l'effort, avec palpitations et fatigue, montre à l'examen des râles pulmonaires, un gros foie, un souffle systolique et un souffle diastolique et une fibrillation auriculaire qui orientent vers un tableau de RM en décompensation cardiaque. Le cathétérisme objectivant une hypertension pulmonaire avec capillaire pulmonaire élevé et chute du débit cardiaque, on conduit la patiente à la commissurotomie qui ne trouve pas de sténose mitrale mais un très gros coeur avec gros VG et grosse OG. Elle mourra d'ailleurs 5 mois après l'intervention. Trois autres membres de la même branche sont morts : deux subitement, l'un à 15 ans au cours d'une partie de foot-ball, l'autre à 39 ans au cours d'une insuffisance cardiaque congestive avec douleurs thoraciques. La troisième 19 ans au bout de deux ans de syncopes et de bradycardie, finit par mourir elle aussi.

La deuxième branche fournit 3 cas dont deux authentiquement du type obstructif et le troisième une hypertrophie concentrique. L'un est conduit à l'intervention pour une levée de l'obstacle, mais meurt des suites opératoires à 29 ans. L'autre mourra également à la suite d'un cathétérisme.

C'est bien la première fois que dans une même famille coexistent des formes obstructives et des formes hypertrophiques concentriques non obstructives.

Le matériel anatomique fournit un autre élément intéressant. Les petites artères coronaires comportent des lésions d'épaississement intimal et d'hypertrophie de la média, aboutissant à la réduction de la lumière du vaisseau dans un bon nombre de cas. Ce qui fait supposer que la diffusion d'un tel processus puisse être à l'origine de la dégénérescence myocardique.

KARIV 1966, va faire une nouvelle étude sur les myocardiopathies familiales, mais cette fois-ci sur une famille de Tel-Aviv où 17 membres sont examinés parmi lesquels 6 sont atteints. Mais les troubles du rythme et de la conduction dominent la scène clinique, si bien que dans deux cas, un frère et une soeur de 32 et 46 ans, les crises d'Adams-Stokes sont suivies d'arrêt cardiaque qu'on a pu récupérer de justesse. Les traitements médicaux étant inefficaces, il a fallu appareiller ces deux patients, et ce faisant on a ainsi évité temporairement la mort subite. Mais deux autres cas, crises d'Adams-Stokes également, sont morts subitement, à 8 ans et à 35 ans. L'évolution régressive de l'onde Q d'hypertrophie septale de l'enfant est encore notée cette fois et un bloc de branche est apparu à la place. Des dosages d'enzymes cardiaques (déshydrogénases lactiques, déshydrogénases alpha-hydroxybutirique, aldolase, transaminase glutamo-oxalo-acétique et créatine phosphokinase), dans l'espoir de trouver un éventuel critère biologique de diagnostic, n'ont pas révélé leur utilité. Car si les enzymes sont élevés dans certains cas, elles ne le sont que les sujets mâles, et encore qu'elles ne sont pas parallèles à la sévérité des manifestations cliniques. Toutes les femmes ont des taux normaux, même chez les plus atteintes par la myocardiopathie.

HORLICK 1966, canadien du Saskatchewan, trouve sur 34 membres répartis sur 4 générations d'une même famille, 10 cas d'hypertrophie asymétrique du coeur avec obstruction fonctionnelle. Deux cas sont suivis jusqu'à l'autopsie qui montre une hypertrophie septale marquée avec fibrose myocardique périvasculaire, et un cas est traité par les béta-bloqueurs qui améliorent sensiblement la condition fonctionnelle du malade ainsi que les carotidogrammes et apexogramme d'effort. A ce propos, plusieurs faits sont à considérer :

1 - Les formes familiales de myocardiopathies obstructive ont moins de symptomatologie fonctionnelle que les formes sporadiques, mais les morts/subites surviennent plus volontiers et ceci sans détérioration prémonitoire.

2 - L'étiologie étant purement spéculative, certaines théories se basent sur les constatations pharmacodynamiques suivantes : les agents inotropes ou l'effort majorent ou induisent l'obstruction. Ceci suggère donc une anomalie des béta-récepteurs adrénergiques aux catécholamines. A l'inverse, les béta-bloqueurs peuvent prévenir les syncopes et les douleurs cardiaques à l'effort, et peuvent donc servir de base à un traitement médical.

3 - Le traitement chirurgical est capable de lever l'obstacle. Mais le problème est de savoir dans quelle mesure il est légitime chez un sujet peu gêné et ayant un léger gradient intra VG. Ce dilemne est illustré ici par un cas quasi-asymptomatique avec peu de gradient intraventriculaire qui meurt subitement pendant que l'on tergiverse encore sur l'éventualité d'un traitement chirurgical.

Dans cette famille il y a 6 morts subites : 19, 23, 23, 30, 43 et 50 ans. La transmission est du type autosomique dominant.

WEBER 1966, de New-York, relate également des cas d'hypertrophie avec sténose sous-aortique. A partir d'un cas diagnostiqué myocardiopathie obstructive à l'hémodynamique, il trouve dans la famille 11 autres cas atteints de la même affection, dont 4 meurent subitement à 12, 18, 30 et 34 ans, sans signes fonctionnels alarmants au préalable autres qu'une banale dyspnée d'effort, un autre est mort à 36 ans de défaillance cardiaque irréductible 16 mois après l'installation des signes. Il s'agit donc d'une forme sévère, et la revue de la littérature semble en effet confirmer cette notion de sévérité des formes familiales des myocardiopathies obstructives. A côté de la similitude des signes cliniques, l'ECG comporte également un air de famille avec des anomalies du complexe rapide. L'onde Q pathologique se voit dans 3 cas, chez des sujets très jeunes (4, 13 et 17 ans), et des troubles de la conduction chez les sujets plus âgés. En accord avec Kariv, Weber pense aussi que ces ondes Q s'effacent avec l'âge au moment de leur remplacement par un bloc de branche. Dans un cas il est trouvé un syndrome de WPW type B et cette pré-excitation est considérée comme responsable de l'obstruction du ventricule gauche, qui provoque l'hypertrophie globale conséquente.

La pathogénie générale est discutée. S'il est admis que les myocardiopathies hypertrophiques, avec ou sans obstacle à l'éjection, ne sont que deux expressions, l'une précoce, l'autre tardive, d'une seule et même entité nosologique, la cause de l'hypertrophie est encore très discutée :

- les uns pensent à une séquence anormale de contraction des unités contractiles,
- les autres pensent à un syndrome de coeur "hyperkinétique" (Krasnow, Rolett),
- enfin, certains l'attribuent à un hamartome musculaire septal (Teare) et même à une forme cardiaque d'une dystrophie musculaire plus générale (Mattingly).

L'étude ultrastructurale, avec des anomalies cellulaires telles qu'une augmentation du nombre des mitochondries, des lysosomes, du matériau fluorescent type épinéphrine, semble orienter vers l'hypothèse d'une augmentation des catécholamines responsable de l'hypertrophie de la chambre de chasse ventriculaire et même de l'existence du syndrome de pré-excitation.

Weber remarque d'ailleurs qu'une MCO en vieillissant peut ne plus présenter de gradient intraventriculaire, et c'est ce qui se produit vraisemblablement chez un de ses patients qui, à 36 ans va mourir de défaillance cardiaque congestive et chez qui il n'est pas trouvé de signes obstructifs.

NASSER 1967, d'Indianapolis, va réaliser une très belle étude hémodynamique sur une famille noire comportant 4 générations et 33 membres. 20 d'entre eux sont cathétérisés, le diagnostic de myocardiopathie est fait chez 15 membres, soit 45 % du total, dont 9 hommes et 6 femmes, allant de 3 à 44 ans.

Il n'y a pas eu de mort subite dans cette famille, fait singulier par conséquent. Dans 13 cas, le cathétérisme va révéler une gamme étendue de degrés divers de myocardiopathie obstructive. Deux groupes sont distingués : celui avec gradient intraventriculaire, spontané ou induit pharmacologiquement, et celui sans aucun gradient.

Dans le premier groupe :

- 2 cas ayant un gradient modéré dans le VD, voient le gradient majoré sous Isoprotérénol.
- 4 cas sans gradient au repos, voient apparaître un gradient sous la même drogue,
- le gradient intra VG qui n'existait dans aucun cas au repos va s'extérioriser sous Isoprotérénol dans 5 cas, allant de 15 à 75 mm. Hg,
- par ailleurs, dans ce groupe le capillaire pulmonaire est élevé, ainsi que la pression télédiastolique ventriculaire, et le phénomène de Brockenbrough observé,
- l'angiocardiographie précise davantage les données hémodynamiques puisque la sténose médio-ventriculaire est visualisée dans tous ces cas avec gradient et même dans le groupe sans gradient des images d'encoche plus ou moins marquée d'une hypertrophie septale sont également vues.

Ainsi, on voit réaliser dans cette famille des formes typiquement obstructives et des formes non obstructives, et entre les deux toute une gamme de formes intermédiaires de tout degré. Fait remarquable ; dans la descendance de malades sans obstruction existent des cas typiques de MCO. La même maladie s'exprime donc dans cette famille sous des formes variables, et on peut dire que la présence ou l'absence de gradient intra-ventriculaire ne constitue pas un critère valable pour différencier deux maladies. Ce sont deux formes d'une même maladie qui cliniquement présente des similitudes frappantes alors que l'hémodynamique peut varier dans des limites aussi larges.

Une autre remarque : ceux qui ont un syndrome obstructif sont plus âgés, avec une moyenne d'âge de 30 ans, alors que ceux qui n'ont pas d'obstruction sont plus jeunes avec 19 ans de moyenne d'âge. Ceci suggère que l'obstruction est vraisemblablement fonction de la durée de la maladie.

ALLENSWORTH 1969 (Texas) apporte un autre élément électrocardiographique inhabituel dans le cadre des myocardiopathies familiales : la paralysie auriculaire permanente. Dans une famille, sur 6 personnes d'une fratrie 3 sont vues en insuffisance cardiaque primitive et tous les 3 ont un rythme cardiaque lent entre 30 et 50. L'atropine ou l'effort l'accélère à 60-80. Leur âge : 33, 34 et 38 ans. L'ECG objective la régularité du rythme, des complexes fins, mais non précédés d'ondes P. Le jugulogramme et la courbe de pression OD ne révèlent aucune onde a auriculaire et l'électrode intra-cavitaire n'enregistre aucune onde P. dans l'OD. L'électrostimulation dans l'OD n'est suivie d'aucune onde P, ni d'extra-systole auriculaire, alors que dans le ventricule droit elle provoque

une réponse ventriculaire. La paralysie auriculaire est ainsi confirmée et s'est révélée permanente puisqu'elle est suivie pendant 1 an, 3 ans et 5 ans, et ne subit aucune variation.

Ce n'est pas là une paralysie auriculaire telle qu'on voit habituellement dans certaines circonstances : stimulation vagale, hyperkaliémie, hypoxie, intoxication digitalique ou quinidinique, ni même dans l'infarctus du myocarde ou dans certains états préagoniques, et qui n'est que transitoire. Les états de paralysie auriculaire permanente sont autrement beaucoup plus rares, et se voient notamment dans la dystrophie musculaire progressive et dans certaine infiltration amyloïde du myocarde. Dans les myocardiopathies familiales, elle est en rapport vraisemblablement avec l'altération du myocarde par trouble de son métabolisme, plutôt qu'avec une altération des centres de commande physiologique, sinusal ou nodal. Car en effet, dans cette dernière hypothèse, sous stimulation endocavitaire sinusale ou nodale, il y aurait une réponse auriculaire, soit par une arythmie auriculaire, soit par un rythme nodal. Ce qui n'est pas le cas de cette observation, et on peut dire ici qu'il s'agit d'une maladie du myocarde dans son ensemble, auriculaire en particulier puisque celui-ci ne donne aucune réponse à la stimulation.

RYWLIN 1969, Miami (Floride) décrit deux familles atteintes de cardiopathie idiopathique à propos desquelles il revoit tous les problèmes concernant la personnalité du cadre des myocardiopathies familiales, en rapport avec la myocardiopathie obstructive notamment.

La première famille est étudiée à partir d'un cas qui présente cliniquement les caractéristiques de la cardiomégalie familiale : dyspnée d'effort et douleurs cardiaques précédant de 3 ans l'entrée en insuffisance cardiaque congestive avec des troubles électriques graves, bloc auriculo-ventriculaire avancé, bloc de branche droit, fibrillation auriculaire et des phénomènes thrombo-emboliques (infarctus rénal). La mort à 39 ans par arrêt cardiaque suite à un bloc complet permet de trouver à l'autopsie un gros coeur dilaté avec fibrose diffuse et extensive, touchant le myocarde et l'endocarde à la fois. Il faut remarquer le tableau trompeur que revêt cette maladie puisque chez cette même malade de 39 ans on lui a déjà fait le diagnostic d'infarctus antérieur lorsqu'elle souffrait à 33 ans de douleur thoracique, et tout dernièrement c'est le tableau d'une sténose mitrale qui est évoqué. L'enquête généalogique a relevé 4 morts subites du coeur à 14, 26, 29 et 31 ans. Elle démontre en outre la transmission dominante autosomique sur 4 générations.

La seconde famille est examinée cliniquement avec exploration hémodynamique et cinéangiocardiographie : c'est un exemple de myocardiopathie obstructive familiale. La clinique, l'électrocardiographie, l'hémodynamique et les images angiographiques concordent avec les descriptions de MCO dans la littérature (FRANK et BRAUNWALD 1968). Sur les 6 membres atteints, 5 ont une MCO typique, mais le 6ème n'a aucun phénomène obstructif, au contraire, il a un gros coeur peu contractile avec forte dilatation. L'existence dans une même famille de myocardiopathie idiopathique avec ou sans obstruction suggère que les formes obstructives ou non obstructives des myocardiopathies familiales ne sont que des manifestations différentes d'une même maladie. PARE en 1961 trou-

ve de la même façon hypertrophie asymétrique et hypertrophie généralisée dans la même famille, de même NASSER en 1967 voit des formes obstructives et non obstructives dans la même famille : ces faits soutiennent le concept uniciste de la myocardiopathie idiopathique. L'arbre généalogique de la deuxième famille, couvrant 3 générations révèle une transmission dominante avec pénétrance incomplète et expressivité variable.

BAROLD 1970, Miami (Floride) reprend l'observation de la deuxième famille de RYWLIN pour confirmer le concept uniciste concernant les formes obstructives et non obstructives des myocardiopathies idiopathiques en essayant de nuancer les différences en ce qui concerne les formes familiales et sporadiques des MCO. En effet dans les formes familiales :

- la distribution selon le sexe est à égalité et non pas à prédominance masculine;
- l'âge de l'atteinte est plus précoce;
- mais les manifestations fonctionnelles sont moins importantes et moins impressionnantes;
- cependant la mort subite y est plus fréquente;
- l'ECG est presque subnormal avec peu de critères en faveur d'une HVG, car l'axe de QRS est souvent droit ou indéterminé (entre -90° et -180°).

NIEVEEN 1970, Groningen (Pays-Bas) rapporte une famille dans laquelle la myocardiopathie semble être particulièrement sévère à cause de l'effroyable léthalité cardiaque découverte à l'anamnèse. Le probant offre un tableau clinique évoluant en 21 mois, débutant par une dyspnée d'effort et des malaises, bientôt suivies d'une défaillance cardiaque. Les signes hémodynamiques avec le dip-plateau dans le VD évoque une non-compliance ventriculaire en relation avec une fibrose extensive probable, avec élévation des pressions capillaires pulmonaires à 22 et effondrement du débit cardiaque. A l'ECG,des ondes QS témoignent de la mauvaise qualité du myocarde. La défaillance cardiaque congestive devient irréductible et le patient meurt dans un tableau de choc.
La nécropsie trouve un gros coeur pesant 510 grammes (au lieu de 300 g pour l'âge), dilaté et flasque, avec dilatation des anneaux tricuspidien et mitral. Valves, endocarde et coronaires intactes. Microscopiquement, fibrose extensive remplaçant de larges plages de fibres myocardiques d'où elle semble provenir. La majorité des fibres myocardiques restantes sont en voie de dégénérescence avec vacuolisation et disparition des myofibrilles. Dans la famille, incidence particulièrement élevée de mort subite : grand-mère à 26 ans, mère et tante le même jour à 46 et 48 ans, 4 frères et soeurs à 22, 45, 47 et 50 ans. Une autre soeur meurt à 53 ans de défaillance cardiaque. Il ne reste que 3 survivants sur 10 dans la fratrie. Le premier, sans atteinte cardiaque évidente est hypogonadique, le second 53 ans est en insuffisance cardiaque avec bloc sino-auriculaire et bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, évoluant vers une fibrillation auriculaire, sur gros coeur et la 3è a aussi un gros coeur et une fibrillation auriculaire et souffre d'angine de poitrine sévère. La transmission est du type dominant mais uniquement par le sexe féminin.

HARLEY 1971 de Durham (Caroline du Nord), sur les 16 membres d'une famille répartis sur 2 générations trouve 7 cas de myocardiopathie idiopathique dont certains sont des MCO, d'autres pas, mais tous offrent une similitude remarquable du point de vue clinique puisque la douleur précordiale à l'effort est constante, avec une singularité dans deux cas qui est la survenue le soir au coucher au moment de se mettre au lit. La position debout ou assise soulage la douleur. Dans tous les cas dans cette famille on observe une grande onde a au jugulogramme et à l'apexogramme où elle fait de 15 à 54 % de la hauteur totale de l'apexogramme. Dans les cas avec une obstruction à l'éjection, seul le ventricule droit est le siège d'un gradient. Le VG n'a jamais de gradient, ni au repos ni sous isuprel. Il semble donc qu'il s'agisse là de formes exclusivement localisées au ventricule droit, ce qui est très rare.

GUERIN 1971 (Reims), rapporte 3 cas dans une famille à forte concentration de "cardiaques" ou de mort subite. Le premier cas, asymptomatique, est vu après la découverte fortuite d'un souffle systolique à 17 ans. La radio est normale, mais l'ECG, avec une déviation axiale à -180° et une hypertrophie ventriculaire droite importante indique un cathétérisme qui permet de découvrir une MCO localisée au ventricule droit avec gradient basal de 10, montant sous Isuprel à 25 mm Hg, associé à une image typique de sténose médioventriculaire droit. Les mécanogrammes confirment le diagnostic avec un aspect du type II au carotidogramme et un sommet systolique à double bosse à l'apexogramme. Sa mère, réputée coronarienne à 40 ans, résistante aux coronarodilatateurs n'est soulagée que par le propranolol. Son ECG objective une ischémie postéro-inférieure avec ondes Q en DI et VL et un axe à -80°. La coronarographie est strictement normale, par contre l'angiocardiographie montre une dilatation des cavités gauches avec paroi épaisse et une encoche au bord droit. L'évacuation des produits opaques est prolongée et les pressions télédiastoliques sont élevées avec 20 mm Hg au ventricule gauche, mais il n'y a pas de gradient intraventriculaire même sous Isuprel. Les mécanogrammes sont normaux. Il est donc difficile de considérer ce cas comme une forme obstructive. Par contre, le 3e cas, frère du premier, en raison des similitudes cliniques, radiologiques et électriques, est plus volontiers diagnostiqué MCO malgré l'absence d'examens complémentaires qu'il refuse de subir.

L'auteur souligne l'aspect trompeur des myocardiopathies familiales qui, dans deux cas, sont des découvertes fortuites et dans le 3e cas c'est le tableau d'un infarctus du myocarde avec angor.

En résumé : l'histoire des myocardiopathies familiales peut être schématisée en plusieurs étapes :

1 - La cardiomégalie familiale : une nouvelle entité "étiologique" ?

Durant la première décennie les publications analogues à celle d'EVANS essayent de cerner le problème sur les plans clinique, anatomique et étiologique: EVANS, PAULLEY, GAUNT, CAMPBELL, SOULIE...

2 - Il existe en fait plusieurs formes anatomiques : VORIDIS et MAURICE, WALTHER, BARRY, BISHOP, MAURICE.

3 - Le profil de la myocardiopathie obstructive familiale est dégagé : HOLLMAN, BRENT, HORLICK, WEBER.

4 - Intégration des myocardiopathies obstructives dans le cadre des myocardies familiales : en effet dans une même famille peuvent coexister les formes obstructives et les formes non obstructives (TREGER, WEBER, NASSER, RYWLIN, BAROLD, NIEVEEN, HARLEY, GUERIN).

Ainsi, la confusion qui règne dans les premiers temps a pu être effacée grâce à l'apport de nouvelles techniques à visée physio-pathogénique. On est arrivé actuellement à une très grande précision diagnostique, aussi dans la classification des différentes formes de la myocardiopathie familiale on peut considérer 4 types :

1 - forme hypertrophie-dilatation

2 - forme hypertrophie asymétrique avec obstruction fonctionnelle

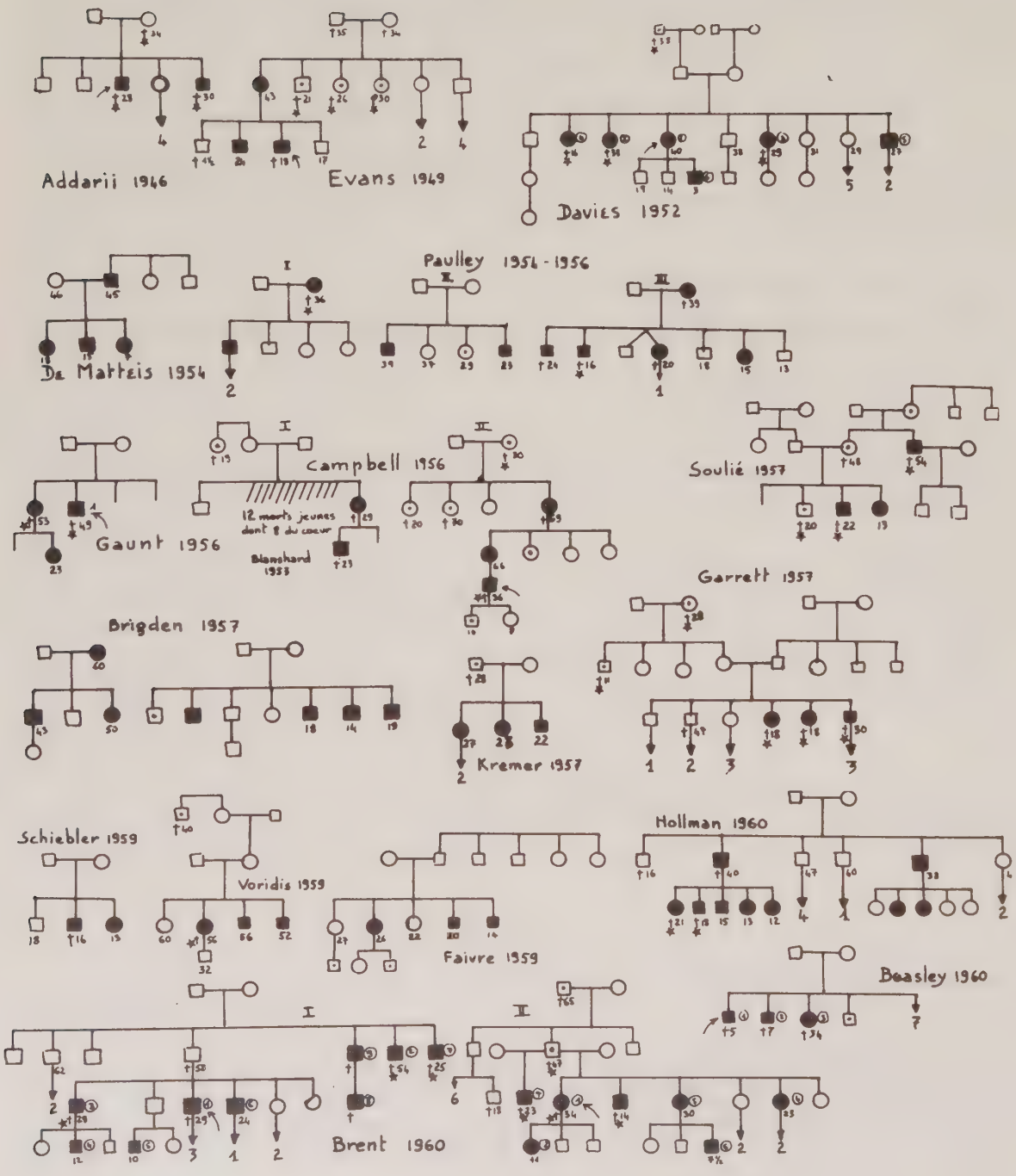
3 - forme hypertrophie concentrique sans obstruction

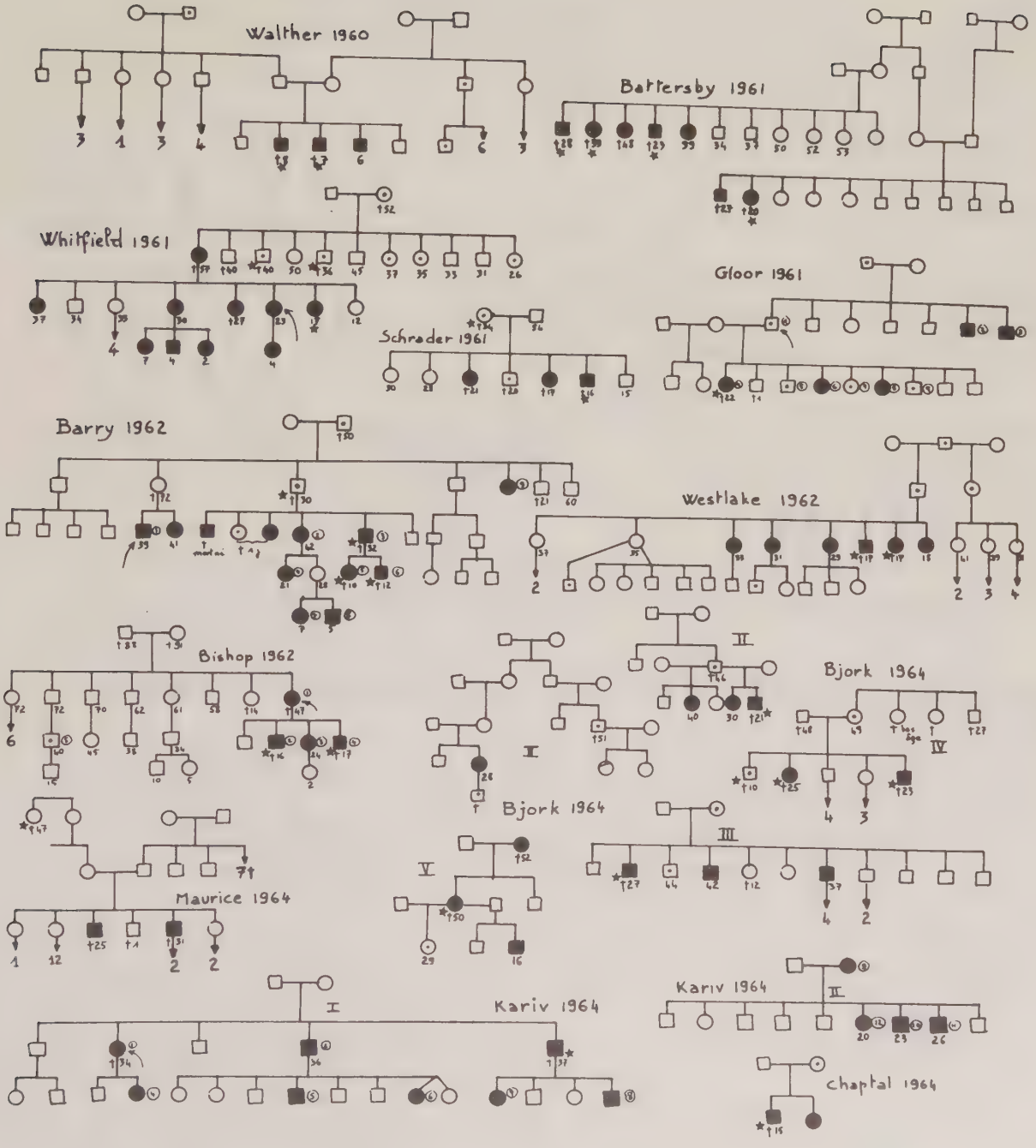
4 - forme restrictive.

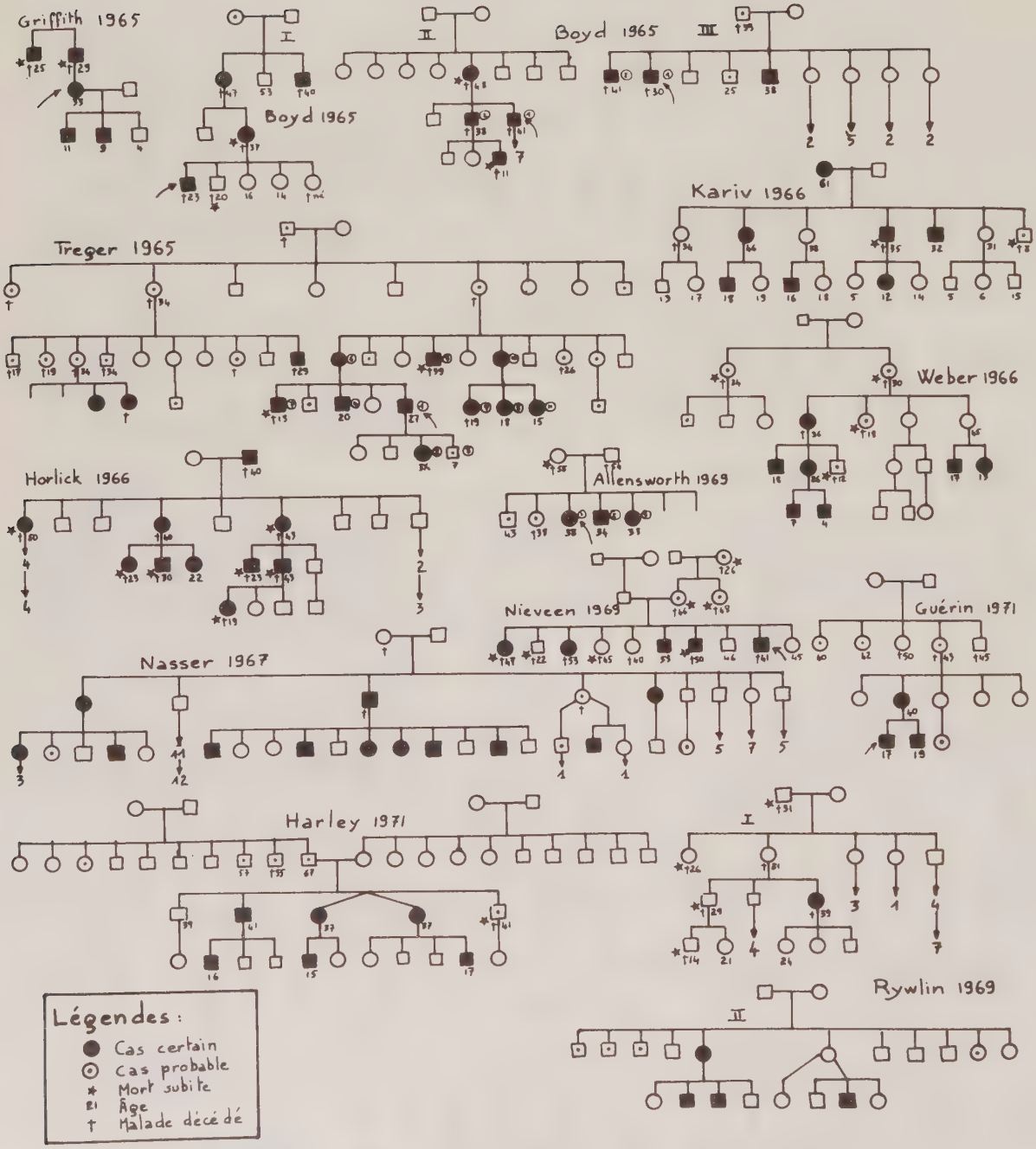
La fibrose étant un processus constant et ne semble pas être un bon critère de différenciation.

oOo

ARBRES GENEALOGIQUES




Walther 1960
Battersby 1961
Whitfield 1961
Gloor 1961
Schrader 1961
Barry 1962
Westlake 1962
Bishop 1962
Bjork 1964
Bjork 1964
Maurice 1964
Kariv 1964
Kariv 1964
Chaptal 1964


Griffith 1965
Boyd 1965
Boyd 1965
Kariv 1966
Treger 1965
Weber 1966
Horlick 1966
Allensworth 1969
Nieveen 1969
Guérin 1971
Nasser 1967
Harley 1971
Rywlin 1969
Légendes :
Cas certain
Cas probable
Mort subite
Âge
Malade décédé

LA MYOCARDIOPATHIE FAMILIALE

(Etude Clinique)

MATERIEL D'ETUDE

I - LES OBSERVATIONS relevées dans la littérature

- portent des titres assez divers :
  - cardiomégalie familiale,
  - cardiomyopathies idiopathiques familiales,
  - cardiomyopathies non-coronariennes familiales,
  - hypertrophie asymétrique familiale,
  - dysplasie cardio-vasculaire héréditaire,
  - hypertrophie myocardique idiopathique familiale,
  - maladie myocardique familiale,
  - cardiomyopathie hypertrophique familiale...
- mais en fait comportent toutes des cas de myocardiopathies familiales répondant aux :

II - CRITERES DE DIAGNOSTIC :

1 - contexte familial : cas similaires dans la famille et/ou morts subites hautement suspectes des mêmes conditions cardiaques.

2 - signes cliniques d'atteinte du myocarde : pointe déviée battant de façon inhabituelle à cause du gros coeur, modification des bruits avec galop ou dédoublement des bruits normaux, enfin existence ou non de souffles.

3 - signes radiologiques : silhouette cardiaque inhabituelle par ses dimensions (cardiomégalie), par son aspect (coeur globuleux) ou par sa cinétique (coeur massivement immobile).

4 - signes électriques : touchant à la fois le complexe rapide et sa repolarisation, la conduction et le rythme cardiaque.

5 - Evolution habituellement grave : défaillance cardiaque congestive rebelle aux thérapeutiques, émaillée ou non de trouble du rythme ou de phénomènes thrombo-emboliques. Très souvent mort subite.

6 - Les critères anatomiques : pas de causes valvulaires ni coronaires : atteinte myocardique exclusive faite de fibrose et d'hypertrophie des fibres myocardiques, sans infiltrat inflammatoire.

III - NOMBRE DE CAS PUBLIES DANS LA LITTERATURE

Au total : 72 familles et { - 374 cas évoqués
- 293 cas étudiés en détail :

Liste des auteurs et leurs observations :

	Année	Nombre de familles	Nombre de cas	Cas détaillés	Mort subite	Mort par insuffisance cardiaque
1. GRAYBIEL	42	1	2	1	0	1
2. ADDARII	46	1	3	2	3	0
3. EVANS	49	2	5	5	4	1
4. DAVIES	52	1	5	5	4	0
5. PARSON	52	1	2	2		
6. BLANSHARD	53	1	1	1		
7. DE MATTEIS	54	1	4	4	0	0
8. SOBERON	54	1	4	0		
9. PAULLEY	54 56	2	6	5	1	2
10. GAUNT	56	1	3	3	2	0
11. CAMPBELL	56	2	9	5	5	1
12. SOMMERS	56	1	3	3		
13. SOULIE	57	1	5	3	3	1
14. AVERILL	57	1	?	0		
15. VAISHNAVA	57	1	2	2		
16. BRIGDEN	57	2	7	0	0	0
17. SHAH	57	1	3	3		
18. KREMER	57	1	3	3	0	0
19. FACQUET-TINCTURIER	57	1	5	3	0	0
20. GARRETT	57	1	4	3	3	0
21. VORIDIS	59	1	3	3	1	0
22. FAIVRE-PANTHU	59	1	5	4	0	0
23. SCHIEBLER	59	1	2	2	0	1
24. BATTERSBY	60	1	7	5	4	2
25. BEASLEY	60	1	4	3	0	3
26. BRENT	60	2	16	14	7	3
27. HOLLMANN	60	1	9	9	2	1
28. WALTHER	60	1	3	3	2	0
29. PARE	61	1	30	30	8	7
30. COELHO	61	1	?	0		
31. SCHRADER	61	1	3	2	2	2
32. WHITFIELD	61	1	10	10	3	3
33. LE MONNIER	61	1	2	0		
34. GLOOR	61	1	9	5	1	
35. BARRY	62	1	15	6	4	1

	Année	Nombre de familles	Nombre de cas	Cas détaillés	Mort subite	Mort par insuffisance cardiaque
36. BISHOP	62	1	5	4	2	1
37. WESLAKE	62	1	11	6	2	0
38. BJORK	64	5	20	20	7	1
39. HAUCH	64	2	6	5		
40. CHAPTAL	64	1	2	2	1	0
41. KARIV	64	2	14	14	1	1
42. MAURICE	64	1	2	2	1	2
43. OCKERMAN	64	2	21	12	4	7
44. BOYD	65	3	12	12	4	7
45. GRIFFITH	65	1	5	3	2	0
46. GUNTHER	65					
47. GUSEK	65	1	2	0		
48. HOFFMAN	65					
49. TREGER	65	1	11	11	2	2
50. ZAHACINSKI	65	1	3	0		
51. KARIV	66	1	6	6	2	0
52. HORLICK	66	1	10	3	6	0
53. WEBER	66	1	12	8	4	1
54. NASSER	67	1	15	15	0	1
55. TSAGARIS	67	1	13	0		
56. ALLENSWORTH	69	1	3	3	1	0
57. RYWLIN	69	2	7	7	4	1
58. SCHOLLMEYER	69	1	4	4		
59. BAROLD	70	1	6	5		
60. ZAMORA	70	1	11	0		
61. NIEVEEN	70	1	6	5	7	2
62. HARLEY	71	1	7	7	1	0
63. GUERIN	71	1	3	3	0	0
	TOTAL	72	374	293	110	52

I - LA DECOUVERTE DE LA MALADIE

A - AGE DE DECOUVERTE :

Il varie très largement dans une famille.

Le premier cas qui attire l'attention est en règle générale un sujet jeune, entre 20 et 30 ans. A partir de l'étude du probant, l'enquête généalogique va retrouver les autres cas. De ce fait, l'éventail de l'âge va s'élargir considérablement, de sorte qu'on peut trouver des cas allant habituellement de 3 ans à 55 ans.

Dans la littérature, la moyenne d'âge est avant 30 ans :

DAVIES	26	HOLLMAN	19	NASSER	24
TEARE	28	PARE	25	HORLICK	34
BRENT	26	WEBER	23		

Le maximum de fréquence intéresse la tranche 16-24 ans.

B - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Deux éventualités :

1 - Découverte du cas princeps.

- Fortuitement : surprise d'examen systématique de routine (scolaire, embauche, incorporation militaire) qui découvre une silhouette cardiaque anormale, un souffle cardiaque à la limite de l'organicité ou un E. C. G. bizarre pour l'âge du sujet.

- Existence d'une symptomatologie apparue récemment qui inquiète le sujet ou sa famille en raison du contexte fréquent de mort subite ou de "cardiaque grave" dans la famille. Le plus souvent c'est une dyspnée invalidante ou une syncope, un peu moins souvent une douleur thoracique ou des palpitations.

- D'emblée un tableau d'insuffisance cardiaque compliquée ou non mais primitive en apparence, chez un sujet jeune.

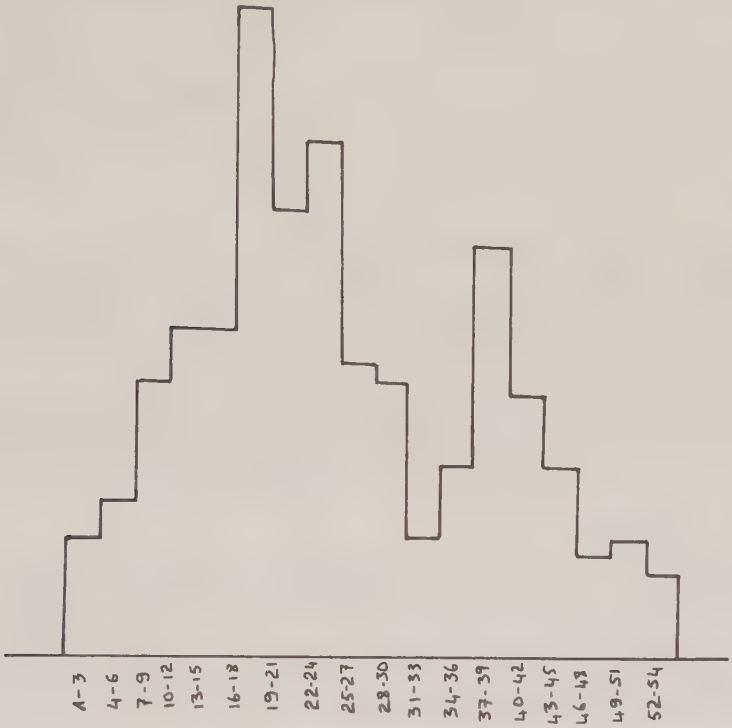
2 - Mise en évidence d'autres cas similaires dans la famille grâce à l'enquête généalogique. Celle-ci est souvent difficile en raison de la réticence des membres de la famille, surtout lorsqu'ils "ne se plaignent de rien".

C - FREQUENCE

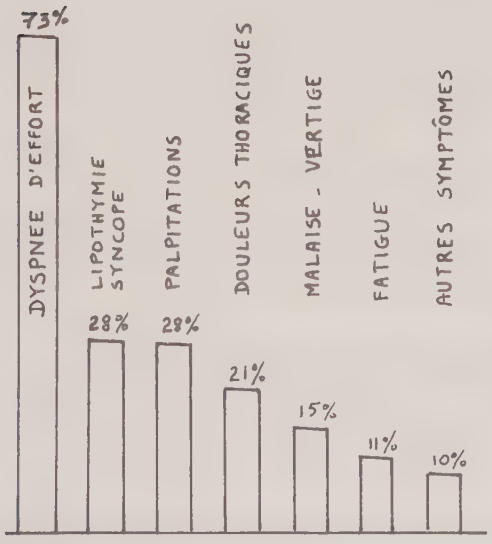
Les myocardiopathies familiales ne sont pas rares, car depuis la description d'EVANS en 1949, on compte à cette date 374 cas sur 72 familles.

D - SEXE

Sur 315 cas où le sexe est mentionné, on trouve 145 femmes et 170 hommes, soit 8 à 9 femmes pour 10 hommes.



Répartition selon l'âge



Répartition des signes fonctionnels

II - LES SIGNES FONCTIONNELS

Nuls dans à peu près 1/3 des cas.

Mise à part la dyspnée d'effort, ils sont d'apparition tardive et marquent la phase préterminale de la maladie.

Sur 286 cas où il est fait mention de signes fonctionnels, 185 en comportent soit 65 % des cas.

Ces signes fonctionnels sont avant tout :

1 - La dyspnée d'effort (77 % des signes fonctionnels) qui témoigne d'une difficulté au myocarde de s'adapter au surcroît de travail que demande l'effort et annonce l'installation prochaine de la défaillance cardiaque. Car l'évolution de cette dyspnée est progressivement croissante. Au début, elle est isolée, minime, puis apparaît pour des efforts de plus en plus réduits pour devenir quasi permanente. Un cortège d'autres signes peut l'accompagner, notamment une toux sèche ou déjà un grésillement laryngé, voire un accès de suffocation.

2 - Les palpitations (26 %)

Un malade sur 4 se plaint de palpitations, reflet de crises de tachycardie paroxystique ou de salves d'extrasystoles, rarement notées au cours de l'examen et rarement confirmées à l'E. C. G. De survenue spontanée, sans aucune cause apparente ou parfois déclenchées par un effort ou une émotion, elles apparaissent en général en même temps que la dyspnée d'effort.

3 - Les lipothymies ou syncopes (28 %)

De survenue tardive en règle, mais une fois présentes, elles annoncent une évolution rapidement défavorable précédant rarement de plus de 3 ans une issue fatale. On les explique par la possibilité de troubles du rythme ou même des baisses tensionnelles inopinées ou lors des efforts où le myocarde a des difficultés à s'adapter à une demande accrue.

4 - Les douleurs thoraciques (21 %)

Fréquentes et trompeuses, car elles posent de vrais problèmes diagnostiques lorsqu'elles simulent une douleur coronarienne. En effet, on lui connaît deux aspects dans les formes familiales :

a) crise d'angor typique (WHITFIELD 1961 - GUERIN 1971) avec les critères classiques de topographie et de survenue à l'effort ou à l'émotion, de soulagement par la nitroglycérine. Mais parfois, la crise peut se prolonger même à l'arrêt de l'effort, et dure une heure ou plus (WHITFIELD 1961).

b) douleur nocturne de décubitus (HARLEY 1971).

Non pas tant l'angine nocturne de SMITH et PAPP (1962) qui réveille le malade, mais la douleur précoce, au moment de se mettre au lit avant l'endormissement. La position assise ou debout soulage la douleur (WESTLAKE

1962, HARLEY 1971), et même le "squatting" dans un cas de HARLEY.

Par ailleurs, la douleur peut être vague et peu définissable, ou au contraire réalise un véritable syndrome épaule-main (WESTLAKE 1962) avec des sensations subjectives aux main et bras gauches.

Lorsqu'elle se trouve dans un contexte de défaillance cardiaque congestive, on peut préciser son origine pleurale ou péricardique. Mais isolée ou accompagnée de troubles électriques du type onde q de nécrose ou du type ischémie, elle impose évidemment une coronarographie.

5 - La fatigue (11 %) ou des sensations de vertiges, d'étourdissement ou de malaises : 15 %, au total : 26 % sont certainement sous-estimées, car souvent associées à la dyspnée d'effort, et de ce fait leur évaluation est malaisée. Souvent décrites aussi comme un "voile noir devant les yeux", elles annoncent fréquemment la syncope.

6 - Enfin d'autres signes accompagnent l'insuffisance cardiaque et ses complications : douleur dorsale unilatérale à l'angle costo-vertébral (infarctus rénal), douleur épigastrique, crachats hémoptoïques ...

Mention de l'existence ou non de signes fonctionnels :	286	
Existence de signes fonctionnels	185 soit	65 %
Dyspnée d'effort	134	73 %
Lipothymie syncope	52	28 %
Palpitations	51	28 %
Douleurs thoraciques	39	21 %
Fatigue	21	11 %
Malaise, vertige, étourdissement	28	15 %
Autres signes	18	10 %

III - LES SIGNES D'EXAMEN

A - LES CIRCONSTANCES DE L'EXAMEN sont de trois ordres.

1 - L'examen clinique reste strictement négatif.
Sur 248 cas examinés, 49 ne présentent rien, soit 20 %.

2.- On se trouve devant un sujet apparemment bien portant. Les données de l'examen témoignent alors d'une atteinte myocardique : 150 cas, soit 60 %.

3 - Le sujet est en insuffisance cardiaque évidente : 53 cas, soit 22 %, ce qui représente la proportion d'une défaillance sur 5 malades se présentant à l'examen.

Nombre de cas examinés	248	
Aucun signe clinique	49	20 %
Anomalie d'auscultation	201	81 %
Insuffisance cardiaque	53	22 %

B - L'EXAMEN DU COEUR

1 - Les données physiques

montrent l'existence d'un gros coeur :

- choc de pointe déjeté en dehors et en bas sur la ligne axillaire et vers les 5e ou 6e espaces intercostaux gauches, avec une dynamique conservée: choc en masse violent, ou déjà altérée : choc étalé diffus peu perceptible.

2 - Les données auscultatoires

Nombre de malades auscultés	248	
Existence d'un souffle	166	67 %
Modification des bruits	135	55 %

. Le rythme cardiaque est en règle régulier. Mais parfois des extra-systoles viennent s'y superposer. Mais les anomalies essentielles concernent :

. L'existence d'un souffle,

. La modification des bruits du coeur.

a) Les souffles

- Le souffle systolique est sans conteste le plus important par sa fréquence : dans tous les cas où il est fait mention de souffle, il s'agit d'un souffle

systolique. Plusieurs sortes de souffles systoliques sont notés :

. un souffle type éjection en jet de vapeur, siégé au bord gauche sternal en règle, irradiant vers le bas et jamais vers les vaisseaux du cou, d'intensité assez faible, 2 à 3/6, non frémissant. Un caractère essentiel : il varie au cours d'un même examen selon la position du corps, et même avec la respiration, ou au cours d'examens successifs. De sorte qu'on le négligerait volontiers puisqu'il est à la limite de l'organicité s'il n'y avait ce contexte clinique si particulier.

. un souffle apexien ou apexo-axillaire, plus rude et suggérant une insuffisance mitrale. Mais il est doux également, sans jamais prendre le caractère marqué des souffles organiques des valvulopathies.

. plus rarement un souffle systolique de base, à caractère éjectionnel franc, mésosystolique, précédé d'un B_1 accentué et suivi d'un B_2 conservé ou même largement dédoublé, pouvant être majoré par l'épreuve inspiratoire de VALSALVA. C'est le reflet d'une gêne à l'éjection ventriculaire sous-jacente.

Existence d'un souffle	166	
Souffle systolique	158	96 %
bord gauche sternal	87	55 %
apexien	59	38 %
base	11	7 %
non précisé	55	35 %
Souffle diastolique	18	11 %

- Le souffle diastolique

Est noté une fois sur neuf : il correspond à deux éventualités :

a) Soit une erreur d'interprétation d'un galop protodiastolique, car souvent décrit comme "bref", sec et proto ou méso diastolique;

b) Soit un élément diastolique de sténose mitrale ou tricuspidienne, car la nomenclature anglo-saxone ne comporte pas le terme "roulement" et leur "murmur " correspondrait au roulement diastolique dû à un obstacle au flux diastolique auriculo-ventriculaire, gauche le plus souvent et lié à la présence de la masse considérable de l'hypertrophie ventriculaire sous-jacente, asymétrique ou non (TEARE 1958 - HOLLMAN 1960, BISHOP 1962, TREGER 1965, RYWLIN 1969).

Le vrai souffle diastolique sigmoïdien n'existe pas, ou du moins n'est jamais mentionné dans les publications de langue française.

b) Les modifications des bruits du coeur

sont le témoignage le plus fidèle de l'atteinte myocardique.

Nombre de malades examinés	248	
Nombre de cas avec modification des bruits	135	
Cas avec galop	73	55 %
B_3	41	30 %
B_4	41	30 %
Non précisé	13	10 %
Dédoublement du 2e bruit	27	20 %
Dédoublement du 1er bruit	11	8 %
Eclat du 2e bruit	6	4 %

. Le galop

C'est le plus fréquent des anomalies des bruits.

Mais ce rythme à trois temps, parfois à quatre temps même, ne s'entoure pas de l'atmosphère habituelle faite de tachycardie et d'assourdissement des bruits normaux telle qu'on le voit dans les tableaux de défaillance myocardique. Car ici, le galop s'entend chez un sujet en apparence bien portant, ce qui est inhabituel, et plus encore parce qu'il s'insère dans un contexte de bruits normaux bien frappés.

Le galop est protodiastolique dans la moitié des cas, présystolique dans l'autre moitié, insolite car nettement séparé des bruits du coeur et bien décomposé, nullement lié à une insuffisance cardiaque.

. Le dédoublement des bruits normaux

Est également très fréquent, car noté dans un cinquième des cas de malades avec anomalies des bruits du coeur. Il intéresse presque toujours le 2e bruit et donne un dédoublement large et fixe, car ne disparaît pas à l'expiration ni n'augmente à l'inspiration.

La signification physiopathologique de ces anomalies des bruits est actuellement admise pour beaucoup de gens en ce qui concerne :

- le B_4 présystolique : comme une systole auriculaire gauche tonique due à une élévation des pressions dans cette cavité,

- le B_3 protodiastolique comme un bruit de remplissage rapide des ventricules peu compliants,

- le dédoublement de B_2 comme dû à l'asynchronisme ventriculaire provoqué par un retard de l'activation d'un ventricule par rapport à l'autre (bloc de branche) ou par une augmentation de la durée d'éjection d'un ventricule par rapport à l'autre (obstacle fonctionnel à l'éjection ventriculaire). On peut donc concevoir, à la lueur de ce substratum physio-pathologique :

- qu'en cas de bloc de branche, il y a décalage d'un ventricule sur l'autre, ce qui amène un double dédoublement à la fois de B_2 et de B_1 ,

- qu'en cas d'obstruction fonctionnelle du ventricule : plus l'obstruction est sévère, plus le dédoublement de B_2 est élargi.

c) L'examen général

1 - Dans tous les cas, absence d'hypertension artérielle (condition sine qua non du diagnostic de myocardiopathie primitive). La difficulté existe dans certains cas admis en pleine défaillance cardiaque où une éventuelle hypertension préexistante est masquée par l'hypotension relative par défaillance de la pompe cardiaque.

2 - D'une façon globale, trois éventualités se présentent :

a) le patient est apparemment bien portant, et l'examen est totalement négatif, les seules anomalies se limitent aux données stéthacoustiques.

b) le patient est en pleine insuffisance cardiaque, plus d'un malade sur cinq : 22 %, et la symptomatologie périphérique est celle d'une défaillance congestive riche en séméiologie :

- état général altéré avec pâleur, maigreur, sueurs, dyspnée et cyanose,
- tension basse, pincée,
- pouls alternant parfois,
- gros foie cardiaque, ferme, sensible, vasculaire avec ou sans expansion systolique,
- turgescence jugulaire avec ou sans reflux hépatojugulaire,
- oedème des membres inférieurs,
- épanchements multiples (plèvre, péritoine, péricarde).

Si ce tableau est classique dans ses signes, son évolution va dévoiler sa sévérité car la thérapeutique n'y a que peu d'effet, et surtout on est vite débordé par les complications thromboemboliques ou rythmiques. La mort survient en règle dans les semaines ou mois qui suivent la première poussée, et rarement le délai dépasse un an.

3 - Par ailleurs, l'examen général cherche une affection associée éventuellement cutanée, neuro-musculaire et surtout élimine toute cause vasculaire congénitale ou acquise à l'atteinte myocardique constatée.

Au total :

Le tableau clinique est variable, polymorphe et surtout trompeur assez souvent.

1 - Il peut être pauci-symptomatique, avec quelques rares signes d'atteinte myocardique à l'auscultation, et appelle un bilan cardio-vasculaire complet avec exploration hémodynamique pour écarter toute possibilité d'une étiologie classique.

2 - Le regroupement des signes peut orienter d'emblée vers la forme obstructive des myocardiopathies avec la symptomatologie d'effort caractéristique, les signes auscultatoires particuliers et les enregistrements externes confirmeront la myocardiopathie obstructive.

3 - Un aspect trompeur est assez souvent évoqué : c'est le tableau d'un R M (TEARE 1958 - HOLLMAN 1960 - BISHOP 1962 - TREGER 1965 - RYWLIN 1969), ou même d'un rétrécissement tricuspidien (BOYD 1965).
C'est sur le roulement diastolique, la "silhouette mitrale" et l'hypertrophie auriculaire gauche, ou la fibrillation auriculaire qu'on est ainsi induit en erreur. Et même à l'hémodynamique, puisque dans certains cas existe une élévation des pressions capillaire pulmonaire ou auriculaire droite , jointe à un gradient transmitral ou trans-tricuspidien diastolique. Ainsi une malade de TREGER 1965 est conduite à la commissurotomie et à l'ouverture pas de sténose mitrale, une autre de BOYD 1965, conduite à la thoracotomie et on ne trouve pas de sténose tricuspidienne. Dans ces deux cas, le toucher per-opératoire trouve une forte masse ventriculaire sous-valvulaire qui gêne le flux auriculo-ventriculaire.

4 - La défaillance cardiaque n'est pas stéréotypée non plus, bien que du type congestif presque toujours et de façon d'emblée.

. Les circonstances déclenchantes sont classiques :

- effort physique important,

- épisode infectieux (rhino-pharyngite, syndrome grippal, fièvre d'origine indéterminée),

- tachycardie supra-ventriculaire ou bradycardie par bloc complet,

- enfin la grossesse avec les perturbations hémodynamiques considérables, au cours des trois derniers mois ou dans le post partum immédiat.
Si la maladie n'est pas dans sa phase avancée, le retour à la normale se voit presque toujours après la grossesse (WHITFIELD 1961), avec parfois conservation d'une dyspnée d'effort ou une dilatation cardiaque. Mais rarement la défaillance continue comme dans le syndrome de MEADOWS.

. Les aspects trompeurs de l'insuffisance cardiaque congestive méritent d'être bien connus car parfois c'est un véritable syndrome de PICK (BEASLEY 1960 - BOYD 1965 - NIEVEEN 1970) avec gros foie douloureux et vasculaire, turgescence jugulaire et reflux hépato-jugulaire, ascite et oedème des membres inférieurs avec électrocardiogramme microvolté, que même l'hémodynamique ne réussit pas à détromper puisqu'on retrouve le dip-plateau classique, l'égalisation et l'élévation des pressions diastoliques du coeur droit. L'on est alors obligé d'indiquer une thoracotomie de peur de laisser échapper une éventuelle lésion curable chirurgicalement.

Toutefois, quelques nuances cliniques sont à considérer : choc de pointe bien perçu, abaissé et dévié en dehors, gros coeur radiologique, souffle systolique d'I. M. ou d'I. T., absence de calcifications péricardiques et parfois des signes électriques insolites dans une péricardite constrictive : H. V. G. et troubles de la conduction. Si elle est faite, l'angiocardiographie ou la coronarographie peut montrer l'absence d'épaississement péricardique. Enfin, sous le seul traitement médical, la pression veineuse diminue franchement, ce qui n'est pas en faveur de l'adiastolie par constriction.

Mais en fait, aucun élément n'est décisif et on comprend pourquoi des interventions de décortication ont pu être ainsi indiquées.

. Les complications peuvent précéder l'installation de la défaillance cardiaque.

a) Troubles du rythme : 40 %

- surtout fibrillation auriculaire qui est de survenue tardive, concomitante de la phase terminale ; et associée à un gros coeur préexistant revêt ainsi un caractère secondaire à la déchéance myocardique.

- un peu moins souvent les bouffées de tachycardies supraventriculaires ou même ventriculaires qui détériorent rapidement la condition cardiaque et le malade meurt ainsi dans un tableau de choc cardiogénique.

- enfin très particulières aux formes familiales, les crises d'ADAMS-STOKES annoncent la fibrose avancée du processus dégénératif myocardique et terminent ainsi une évolution souvent d'un seul tenant de l'insuffisance cardiaque (ADDARII 1946, EVANS 1949, GRIFFITH 1965, KARIV 1966).

b) Les accidents thrombo-emboliques, en raison de la variété des sièges possibles de migration d'un embol (partant des thrombi intra-cavitaires) vont être d'un polymorphisme extrême. En gros, ce sont surtout les accidents vasculaires cérébraux, les syndromes ischémiques des membres inférieurs ou un infarctus rénal révélé par une douleur dorsale unilatérale à l'angle costo-vertébrale et une hématurie microscopique.

Par contre, l'embolie pulmonaire est curieusement très rarement notée chez ces malades grabataires en défaillance cardiaque avancée.

IV - LES SIGNES RADIOLOGIQUES

- Le gros coeur est la règle puisque sur 243 observations radiologiques on a 212 images cardiaques anormales dont 190 de gros coeur.

Le rapport cardio-thoracique, bien que peu fidèle car varie en fonction de multiples paramètres, est bien pratique cependant pour coter la cardiomégalie. En règle, ce rapport dépasse 0,50 et avoisine 0,60.

La prépondérance ventriculaire peut être objectivée dans 109 cas, soit 53% des cardiomégalies. L'hypertrophie auriculaire gauche est fréquente également et exprime vraisemblablement la conséquence de l'augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche.

Nombre de dossiers radiologiques	243	
Images anormales	212	
Gros coeur	190	90 %
Gros VG	109	52 %
Grosse OG	55	26 %
Gros VD	40	19 %
Petite Aorte	12	6 %

- La silhouette cardiaque dans les autres cas prend un aspect caractéristique, comparable à un "ballon de rugby", car globuleuse, ou même de "silhouette mitrale" avec léger débord droit et saillie de l'arc moyen gauche (WHITFIELD 1961 - KARIV 1964 - BOYD 1965).

- Le bouton aortique est souvent trouvé petit (HOLLMAN 1960 - PARE 1961), non pas du fait de la cardiomégalie relativement, mais sans doute en rapport avec une hypoplasie réelle de l'aorte, dans le cadre d'une affection génétique associée.

- La cinétique cardiaque est fonction du stade évolutif de la maladie.

Sur coeur globuleux et de volume subnormal, la cinétique est conservée.

Mais sur énorme coeur dilaté, la pointe devient peu battante et l'ombre cardiaque peut demeurer immobile véritablement. Ce coeur akinétique, victime d'une altération de la contractibilité, va le rester même après régression de la poussée d'insuffisance cardiaque induite par le traitement.

L'amplificateur de brillance ne découvre évidemment aucune calcification, ni valvulaire, ni pariétale, ni péricardique, ni coronarienne.

V - LES SIGNES ELECTRIQUES

Il n'y a pas de signes spécifiques, ni de tracé type de l'affection. Mais un certain nombre d'altérations qu'elles soient groupées ou non, sont par leur fréquence assez caractéristiques pour donner un air de famille aux divers aspects présentés.

Le tracé est presque toujours perturbé. Et les anomalies rencontrées se distribuent de la façon suivante :

Nombre de tracés interprétables	260	
Tracés anormaux	243	94 %
Troubles du rythme	98	40 %
Anomalies des ondes P	63	26 %
Anomalies du complexe Q R S	169	70 %
Déviation axiale de Q R S	51	21 %
Troubles de la liaison auriculo ventriculaire	70	29 %
Troubles de la repolarisation	103	42,5 %

Ainsi, par ordre de fréquence, c'est l'altération du complexe Q R S qui vient en tête 70 %, suivi des troubles de conduction 58 %,
puis les troubles du rythme 40 % et de la repolarisation 42,5 %.

A - ANALYTIQUEMENT

1 - Les altérations de la morphologie de Q R S 70 %, sont au premier plan et comportent la distribution suivante :

Anomalies de Q R S	169	
Forte amplitude	48	28 %
Bas voltage	9	5,3 %
Elargissement de Q R S	45	26,5 %
Onde Q pathologique	65	38,5 %
Crochetage	29	17 %
H V G	74	44 %
H V D	22	13 %

. Le haut voltage est donc le reflet de l'hypertrophie de la paroi ventriculaire, gauche dans la plupart des cas.

. L'élargissement et le crochetage de Q R S sont en rapport vraisemblablement avec des remaniements du tissu myocardique et de son remplacement par une fibrose plus ou moins extensive qui n'épargne pas d'ailleurs le tissu de conduction qui s'y trouve noyé.

C'est d'ailleurs avec les formes familiales qu'on voit les complexes les plus élargis puisque atteignant 0,18 à 0,20, voire 0,22 sec dans le cas d'ADDARII 1946.

. Les ondes Q pathologiques peuvent provenir de deux faits, soit atteignant les limites fixées pour être acceptées comme Q de nécrose, elles sous-tendent alors une lésion extensive de fibrose ventriculaire, soit n'ayant pas la durée critique de 0,03 ou 0,04 sec, elles sont très profondes et souvent visibles en D_1, V_L et V_5 V_6, et traduisent alors une hypertrophie septale. Ceci se voit surtout chez l'enfant ou l'adolescent, et on peut assister à une involution de cette onde pseudo-nécrose avec l'âge, l'onde Q faisant place à un bloc de branche qui apparaît progressivement. KARIV qui a remarqué ce phénomène en 1964, a pu établir l'évolution parallèle du vectocardiogramme qui démontre la réalité de l'évolutivité de l'hypertrophie septale vers une hypertrophie concentrique globale ventriculaire gauche. WEBER en 1966 remarque aussi une telle disparition de l'onde Q , remplacée par des troubles de conduction intraventriculaire sur ses malades.

Enfin, BRAUNWALD qui établit un parallélisme entre forme familiale et forme sporadique des myocardiopathies obstructives constate une plus forte incidence d'onde Q pathologique dans les formes familiales.

Ces ondes Q , associées souvent aux douleurs thoraciques du type angineux comme on l'a vu, imposent souvent une coronarographie pour faire la part des choses.

. Le bas voltage enfin se voit souvent dans les cas de coeur monstrueusement dilaté et akinétique, souvent chez le sujet en grande défaillance cardiaque et montre l'évidence qu'il ne reste plus grand-chose des éléments fonctionnels contractiles.

2 - Les troubles de la conduction 58 %

par ordre de fréquence arrivent en second lieu. Mais il y a lieu de différencier les troubles intéressant la liaison auriculo-ventriculaire et les troubles de conduction intraventriculaire comme le montre le tableau de répartition détaillée.

Le tissu de conduction est lésé de façon égale dans les branches et dans sa partie haute (noeud et tronc du faisceau de HIS).

La séparation des différentes catégories est artificielle, il faut le reconnaître, car nos connaissances actuelles sur les troubles de conduction font intervenir la déviation axiale comme le témoin d'un hémibloc gauche dans certaines circonstances. L'association d'un bloc droit et axe gauche se voit assez

Troubles de conduction	141		58 %
Troubles de la liaison auriculo-ventriculaire	71		50 %
Bloc A/V 1er degré	30		21 %
Bloc A/V haut degré	25		17,5 %
P. R. court	15		10,5 %
W. P. W.	20		14 %
Troubles de la conduction intra-ventriculaire	70		50 %
Bloc de branche droit incomplet	13	32	9,2 %
Bloc de branche droit complet	19		13,5 %
Bloc de branche gauche incomplet	18	41	12,8 %
Bloc de branche gauche complet	23		16,3 %

souvent et représente un stade évolutif avancé correspondant à un processus dégénératif extensif. En règle, le bloc gauche est le plus fréquent. Mais c'est le bloc droit qui est le signe de gravité car il constitue presque toujours l'élément surajouté tardivement à un bloc gauche préexistant, et annonce une installation rapide d'un bloc auriculoventriculaire complet avec bradycardie et même crise d'ADAMS-STOKES ou tachycardie supra-ventriculaire et ventriculaire.

Il faut également signaler la prédisposition dans certaines familles de faire des blocs droits isolés (DE MATTEIS 1954, KREMER 1957).

Le syndrome de W. P. W. est lié à la fois à la présence d'un tissu de conduction surajouté et à une préexcitation ventriculaire et est classé ici dans la rubrique des troubles de la liaison auriculo-ventriculaire. C'est un phénomène réputé fréquent dans les myocardiopathies familiales et fréquent également dans certaines malformations congénitales comportant un gros coeur. D'où parfois dilemme diagnostique facilement levé grâce à d'autres nuances électrocardiographiques ou radiologiques, enfin le cathétérisme va arbitrer dans les cas limites avec l'enregistrement des potentiels endocavitaires lors du retrait du V. D. à l'O. D. Isolé, le syndrome est souvent de nature familiale par ailleurs. On connaît le cortège de complications rythmiques qui l'accompagne, ce qui augmente sensiblement l'incidence des tachycardies supra-ventriculaires paroxystiques dans le cadre des myocardiopathies familiales (CAMPBELL 1956, SOULIE 1957, SCHIEBLER 1959, WESTLAKE 1962).

Le P R court, jusqu'ici inexpliqué, pourrait être rapporté à l'existence de faisceau accessoire de tissu de conduction court-circuitant oreillette et ventricule. Sa présence est inhabituelle, fréquente ici également et on peut le rapprocher des vrais syndromes de W. P. W.

Les blocs auriculo-ventriculaires, peu de conséquences graves, s'ils sont du premier degré (au plus, peuvent être à l'origine d'un galop présystolique), mais annoncent souvent l'évolution vers les blocs de haut degré et vers le bloc complet avec crises d'ADAMS-STOKES responsables de lipothymies et syncopes, voire d'arrêts cardiaques, mal venus. Si avec un entraînement électrosystolique on peut éviter ces accidents, on ne peut néanmoins freiner le processus dégénératif myocardique qui continue son cours de façon inexorable (KARIV 1966).

Enfin, il faut savoir également que la bradycardie par bloc complet entraîne un allongement de QT et ceci prédispose dans certains cas de tachycardie ectopique ventriculaire du type torsades de pointes (DESSERTENNE).

3 - Les troubles du rythme

Emaillent l'évolution à n'importe quel stade. Deux aspects peuvent se voir : paroxystique ou permanent.

Les différents types rencontrés avec leur fréquence correspondante :

Troubles du rythme	98	40 %
Fibrillation auriculaire	33	33 %
Flutter	6	6 %
Tachycardie supra-ventriculaire	18	18 %
Bradycardie	25	25 %
Rythme jonctionnel	13	13 %
Extrasystoles auriculaires et ventriculaires	23	23 %

Les extrasystoles très communes ne sont mentionnées que si elles entraînent des manifestations fonctionnelles, ou parfois déclenchent une fibrillation ventriculaire par phénomène "R sur T".

La fibrillation auriculaire est rarement précoce, et le rythme reste sinusal jusqu'au stade préterminal en règle. Et ce n'est que lorsque l'insuffisance cardiaque commence à s'installer que la fibrillation apparaît et aggrave la condition circulatoire avec les conséquences thrombo-emboliques que l'on sait. Le flutter est rare.

Par contre, les tachycardies supra-ventriculaires sont précoces et presque toujours paroxystiques, à l'origine des signes fonctionnels divers : palpitations, lipothymies et syncopes, parfois douleur cardiaque. Elles peuvent être le fait de syndromes de P R court et de WOLFF-PARKINSON-WHITE si fréquents dans cette affection.

Le rythme jonctionnel est vu dans certains biblocs (ADDARII 1946) ou dans les blocs A/V complets, et même dans les paralysies auriculaires permanentes dont on connaît trois cas dans cette affection, ce qui est exceptionnel (ALLENSWORTH 1969).

Dans le cadre des myocardiopathies familiales, les troubles du rythme sont moins le fait d'une hyperexcitabilité myocardique que celui des troubles de la conduction , conséquents de la sclérose diffuse myocardique.

Ce sont les troubles du rythme qui écourtent dans la plupart des cas l'évolution de l'insuffisance cardiaque, et même écourtent l'évolution de l'affection en étant responsable d'un certain nombre de morts subites.

4 - Les troubles de la repolarisation

Non pas ceux qui accompagnent les hypertrophies ventriculaires, les syndromes de préexcitations ou les troubles de conduction intra-ventriculaire.

Ce sont ici des troubles primaires de la repolarisation, marqués par des ondes T inversées, pointues et symétriques, parfois à distribution topographique localisée et concordante, mais le plus souvent diffuse. Elles sont souvent accompagnées de déplacements de la ligne isoélectrique entraînant sus ou sous dénivellation du segment ST. L'altération de la fibre myocardique en est le substratum comme le vérifient les multiples analyses nécropsiques.

Chez le sujet jeune, l'orientation vers une maladie primitive du myocarde est relativement aisée, par contre chez le sujet dépassant la quarantaine, il est évident que des problèmes d'interprétation se posent,surtout que les douleurs cardiaques dans ces cas ne sont pas rares.

5 - Les anomalies de l'onde P

Réalisent le plus souvent une hypertrophie auriculaire gauche, liée à un remplissage malaisé du ventricule. Et pour la même raison on peut avoir, mais moins fréquemment, une hypertrophie auriculaire droite soit isolée, soit combinée.

Par ailleurs, on a déjà vu les cas de paralysie auriculaire permanente où aucune onde P n'est retrouvée, même à l'enregistrement endo-cavitaire de l'activité auriculaire. L'électrostimulation auriculaire droite n'entraîne pas de réponse et seule la position intraventriculaire de la sonde de stimulation peut obtenir une réponse, du type ventriculaire évidemment (ALLENSWORTH 1969). Il s'agit là d'une maladie du myocarde auriculaire et non pas des tissus conductifs auriculaires car l'électrostimulation auriculaire droite aurait entraîné des ondes P.

Par ailleurs, on a noté des wandering pace maker, et des ondes P négatives en D_3 à plusieurs reprises, ce qui est assez curieux, et dans un cas relaté dans cette thèse une de nos malades a également un P_3 négatif.

B - AU POINT DE VUE EVOLUTIF

Le comportement de l'ECG est intéressant à connaître, puisqu'il permet de situer approximativement le malade dans le cours de la maladie en sachant par ailleurs qu'il n'y a aucun parallélisme strict entre les signes et l'évolution.

Les premières manifestations électriques sont celles d'une hypertrophie ventriculaire, gauche presque toujours. Les ondes Q sont l'apanage des formes de l'adolescent et témoignent d'une hypertrophie prédominant dans le septum. A un stade de plus, les troubles conductifs vont apparaître et souvent remplacent l'onde Q de pseudo nécrose qui involue (KARIV 1964; WEBER 1966).

Tardivement, la fibrillation auriculaire, le bas voltage et les blocs de haut degré marquent l'entrée dans la grande défaillance cardiaque.

Le regroupement des signes est aussi un aspect assez caractéristique des myocardiopathies. Les signes à la fois auriculaire et ventriculaire témoignent de la diffusion du processus pathologique. De même, l'association troubles primaires de repolarisation et hypertrophie : car si certains tracés suggèrent l'hypertrophie ventriculaire, il s'y surajoute toujours des signes d'atteinte myocardique (crochetage, blocs divers).

En somme, les principaux troubles portent sur le complexe QRS, parfois bizarres, parfois sous les traits de W P W, de blocs de branche ou d'autres troubles conductifs. Parfois, c'est une déviation axiale isolée qui annonce déjà une lésion de la conduction intra-ventriculaire.

Et les anomalies électriques, si le contexte familial n'attire pas l'attention ou si on n'a pas d'arrière pensée pour une myocardiopathie, sont souvent à l'origine de diagnostic de facilité comme l'anomalie congénitale des coronaires.

L'E. C. G. est probablement le témoin le plus sensible de la maladie et les cas où les anomalies sont les plus évidentes sont en corrélation avec l'expression clinique la plus sévère.

C - LE VECTOCARDIOGRAMME

Rarement étudié dans la littérature, un auteur a cependant effectué une très belle étude sur l'évolution du vectocardiogramme avec l'âge et sa corrélation avec l'électrocardiogramme pour déjouer certains pièges (KARIV 1964).

La forme des boucles

Subit une évolution en fonction de l'âge (voir iconographie).

Chez l'enfant, les boucles sont larges, trapues à arrondi doux. L'angle QRS/T est normal.

Au fur et à mesure que l'âge avance, les boucles deviennent plus petites, avec changements brusques de direction réalisant des angles aigus et des croisements avec changement de la rotation et ralentissement de la conduction.

EVOLUTION DU VECTOCARDIOGRAMME SELON L'AGE

(D'après KARIV 1964)

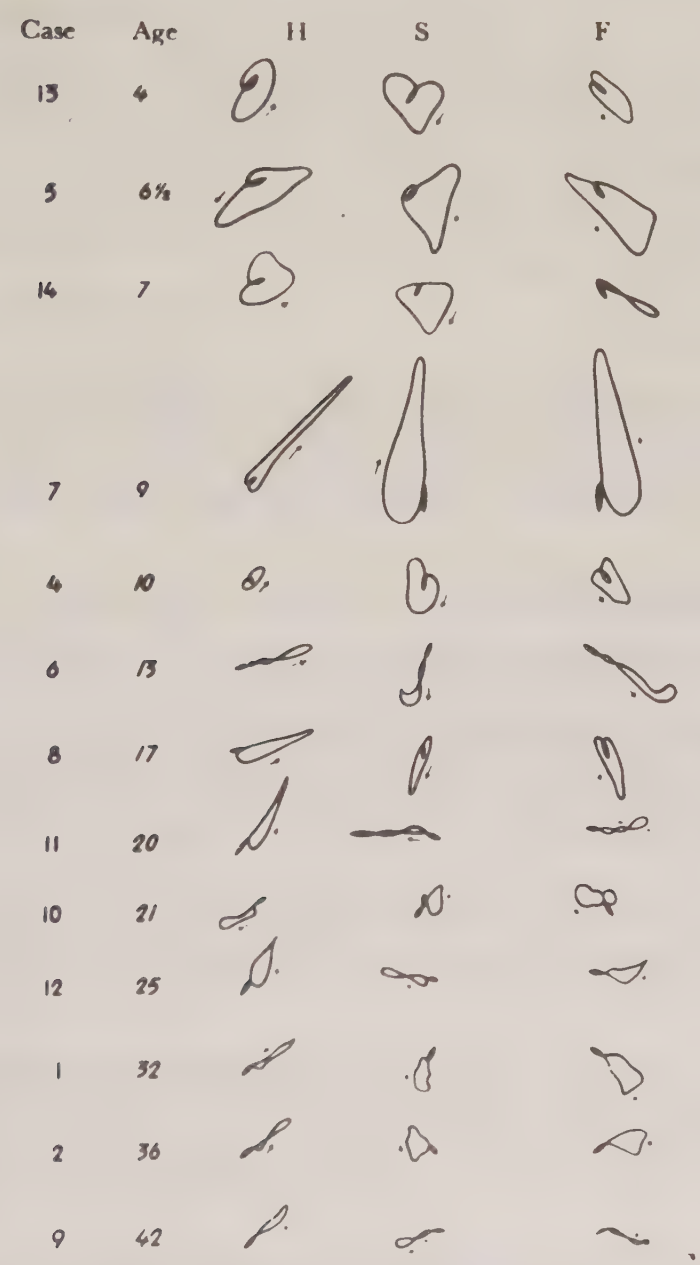


FIG. 16. Diagrammatic presentation of the vectorcardiographic QRS-T loop of 13 cases with familial cardiomyopathy drawn to scale and arranged according to advancing age. Note the diminishing size, posterior displacement and loss of smoothness of the QRS loop with advancing age.

L'angle QRS/T devient discordant.

Sur le plan horizontal :

Chez l'enfant ou le sujet jeune (20 ans), la boucle de QRS comporte une portion initiale qui bombe toujours en avant et à droite.

Chez l'adulte, la même portion initiale devient plus petite et au lieu de tourner dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, va changer de direction.

Sur le plan sagittal (Vue de la droite)

Chez le moins de 20 ans, la boucle tourne dans le sens horaire et la portion initiale pointe en bas et en avant.

Sur le plan frontal :

La rotation est toujours anti-horaire. L'existence d'un BBD est le seul cas qui provoque la rotation horaire. La portion initiale pointe en avant et à droite chez le jeune. Avec l'âge, surviennent la contraction des boucles et le déplacement du vecteur initial en arrière et l'angle QRS/T devient plus important.

Les corrélations ECG/Vecto :

La complémentarité des deux est évidente:

- Les ondes Q pathologiques vues chez le sujet jeune en D_1, V_L, V_5, V_6 correspondent à la saillie en avant en bas et à droite de la portion initiale de la boucle, chez l'adulte sans onde Q la boucle change de direction dans cette portion initiale. L'hypertrophie septale explique donc ces ondes Q.

- Par contre, certains aspects QRS ou rSr' ou QS correspondent au vectocardiogramme au croisement, ou ralentissement de la conduction et à la perte de l'arrondi de la boucle et serait la traduction des troubles de l'activation dus à la fibrose myocardique.

- Certains tracés ont des troubles secondaires de la repolarisation évocateurs de prépondérance ventriculaire gauche. La certitude va être donnée par le vectocardiogramme qui objective un déplacement postérieur du vecteur principal. Et un élargissement anormal de l'angle QRS/T dans les plans horizontal et frontal.

- Enfin, un WPW vu à l'ECG est retrouvé toujours au vectocardiogramme.

VI - LES EXAMENS DE LABORATOIRES ET EPREUVES PARACLINIQUES

Sont avant tout à visée étiologique pour éliminer toutes les causes classiques de l'atteinte myocardique.

a - Les examens courants

sont entièrement négatifs chez le sujet apparemment bien portant, et les troubles décelés chez l'insuffisant cardiaque appellent des corrections appropriées. Il est intéressant de remarquer dans la littérature plusieurs observations évoquant une hypocholestérolémie familiale concomittante (PARE 1961 - BOYD 1965). Une seule famille présente au contraire une hypercholestérolémie (DE MATTEIS 1954).

b - Les examens spécialisés

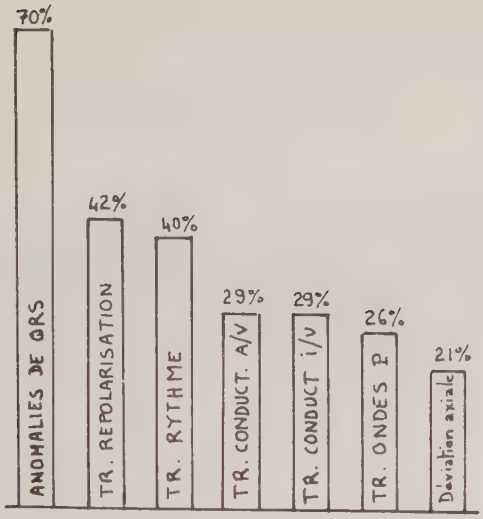
cherchent à éliminer donc une cause éventuelle :

- dosage de fer sérique et coefficient de saturation de la sidérophyline,
- enquête virale par le séro-diagnostic ou les intradermoréactions (KWEIM);
- dosages hormonaux (surrénales, thyroïde) avec épreuves diverses (fixation I_{131}), scintigraphie thyroïdienne, réflexogramme achilléen;
- biopsie cutanée, musculaire (le vaste externe sous anesthésie générale) pour rechercher un trouble du métabolisme du glycogène.

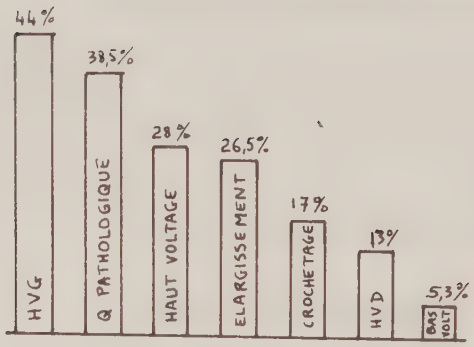
Mais aucun cas de trouble du métabolisme glucidique, à l'hyperglycémie provoquée, à l'étude du cycle glycémique, spontané ou provoqué, bien que souvent recherché pour établir un éventuel rapport avec une anomalie de la glycogénolyse type VON GIERKE et VON CREVELD suspectée en raison de la présence de dépôt important de glycogène dans le myocarde.

- biopsie rectale, gingivale et épreuve au rouge congo;
- électrophorèse des protides (hypergammaglobulinémie souvent trouvée), C Réactive protéine, recherche de cellule LE, du facteur de HASERICK;
- fibrinémie, dosage des antistreptolysines;
- électromyogramme (étude de l'excitabilité neuro-musculaire au rhéotome électronique);
- pyruvicémie et hyper-pyruvicémie provoquée, épreuve de surcharge en tryptophane;
- épreuves fonctionnelles respiratoires;
- etc. . . ;

en sachant que le laboratoire n'est pas en mesure de donner à l'heure actuelle le diagnostic étiologique précis de l'atteinte myocardique familiale.



Répartition des signes électriques



Anomalies de QRS

Des recherches de stigmates biologiques d'atteinte myocardique en dosant les enzymes cardiaques : déshydrogénases lactiques, et déshydrogénase hydroxybutirique HBDH, aldolase, transaminases glutamo-oxalo-acétique, créatine phosphokinase, sont en définitive sans résultats escomptés (KARIV 1966).

VII - LE DIAGNOSTIC

Les problèmes diagnostiques concernent presque toujours le premier cas découvert dans la famille. Par similitude, les cas suivants révélés à l'enquête familiale sont diagnostiqués plus aisément.

1 - La reconnaissance de la myocardiopathie repose sur la conjonction de deux ou plusieurs critères suivants :

a) cliniquement, un gros coeur déviant sa pointe en bas et à gauche, un bruit de galop essentiellement, associé ou non à un souffle systolique.

b) radiologiquement une cardiomégalie.

c) électriquement des troubles de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaire.

2 - L'élimination de toutes les causes habituelles d'une atteinte cardiaque va permettre d'en évoquer le caractère primitif :

a) L'hypertension artérielle, difficile à éliminer si l'on se trouve devant un insuffisant cardiaque puisque souvent décapitée par l'altération des conditions circulatoires. Mais la recherche patiente des antécédents permet de la retrouver.

b) Les valvulopathies, qui dans l'ensemble comportent des caractéristiques bien définies faciles à reconnaître. Il faut cependant se méfier de certains pièges, telle qu'une sténose orificielle aortique sur un bas débit cardiaque qui perd toutes ses caractéristiques, et surtout l'insuffisance mitrale, très fréquemment associée aux myocardiopathies, et la question est de savoir si elle est la cause première ou seulement la conséquence de la maladie.

c) Les malformations congénitales de tout type. La difficulté concerne les sténoses aortiques valvulaires ou isthmiques qui ne donnent pas une image d'hypertrophie ventriculaire droite électrique si fréquente sinon constante dans la quasi-totalité des cardiopathies congénitales. Le cathétérisme associé à l'angiocardiographie permet de les éliminer avec une relative sécurité.

d) Les cardiopathies ischémiques par athéro-sclérose coronarienne représentent la difficulté essentielle. En effet, la myocardiopathie primitive familiale comporte très souvent des douleurs angineuses authentiques, accompagnées parfois de troubles électriques suspects tels que les anomalies de la repolarisation qui sont quasi constantes, les crochetages de QRS et surtout les ondes Q pathologiques, enfin les altérations de la conduction intra-ventriculaire. A l'inverse, les cardiopathies ischémiques peuvent être entièrement latentes, sans douleurs angineuses ni image électrique de nécrose et ne se découvrent qu'à l'examen anatomique. Contre elles plaident le jeune âge des patients ainsi que l'existence de mort subite dans les antécédents familiaux chez des membres jeunes. Mais en fait la difficulté est telle que le recours à la coronarographie semble raisonnable, encore qu'il existe des cardiopathies ischémiques à coronarographie normale.

e) Les péricardites chroniques, exsudatives ou constrictives, lorsque la clinique est insuffisante pour les reconnaître, obligent à recourir à l'angiocardiographie ou au cathétérisme. Et là encore la difficulté existe puisque la forme restrictive des myocardiopathies familiales simule à s'y méprendre la péricardite constrictive, et on sait dans ces conditions la nécessité d'un diagnostic exact pour indiquer le geste thérapeutique adéquat, salutaire dans un cas, catastrophique pour l'autre en cas d'erreur.

3 - Les causes plus rares sont à discuter :

a) Les atteintes cardiaques secondaires à des affections générales :

- maladies de système : collagénose : lupus érythémateux disséminé, nécessitant le recours du laboratoire qui recherche les cellules L.E., les cellules de Hargraves et le facteur de Haserick, la sclérodermie qui donne habituellement un bloc alvéolo-capillaire responsable de l'insuffisance respiratoire chronique et des perturbations de la cinétique oesophagienne au radio-cinéma baryté, et le diagnostic est donné par l'histologie des prélèvements biopsiques cutanés, la péri-artérite noueuse et la dermatomyosite plus rares et diagnostiquées sur analyse histologique des fragments musculaires ou cutanés.

- affections de surcharge : amylose cardiaque où la dilatation cardiaque n'est jamais très importante, l'hypertrophie ventriculaire habituellement absente et le diagnostic repose sur la biopsie rectale ou gingivale avec épreuve au rouge Congo. L'hémochromatose est de diagnostic aisé et il faut y penser systématiquement et faire doser le fer sérique, apprécier la saturation de la sidérophyline mais parfois le recours à la biopsie hépatique est nécessaire. Les troubles de la glycogénolyse de von Gierke entraîne un dépôt considérable de glycogène dans tous les viscères dont le coeur notamment, mais ils sont du domaine de la pédiatrie, et d'ailleurs l'étude du cycle glycémique permet de trancher.

- affections endocriniennes : les cardio-thyréoses et les insuffisances surrénaliennes sont faciles à reconnaître au laboratoire.

- les carences alimentaires ou vitaminiques sont plus particulières aux régions tropicales.

- les intoxications sont rares, il faut rappeler à titre anecdotique les myocardiopathies chez les buveurs de bière comportant du cobalt comme adjuvant (Canada). La myocardiopathie éthylique est également une entité bien définie, souvent confondue avec le béribéri cardiaque par carence vitaminique du groupe B. Enfin l'émétine peut parfois induire une myocardiopathie.

- les affections neuro-musculaires : maladie de Friedreich, maladie de Refsum, les dystrophies musculaires progressives sans myotonie, ou avec myotonie comme la maladie de Steinert que nous reverrons plus loin.

b) Les maladies rarissimes :

- la fibro-élastose de l'enfant, ou

- l'endocardite fibro-plastique à éosinophiles de Loeffler

- la fibrose endomyocardique de Davies des pays africains, qui toutes les trois donnent un syndrome hémodynamique d'adiastolie.

- la maladie de Chagas due au Trypanosome cruzi particulière en Amérique du Sud.

- les troubles du rythme primitif tels que les tachycardies ventriculaires paroxystiques primitives, les fibrillations auriculaires ou flutters auriculaires primitifs, ou les blocs auriculo-ventriculaires congénitaux et syndromes de Wolff-Parkinson-White congénitaux.

c) Enfin les myocardites chroniques ou subaiguës conséquences d'affections rhumatismales, diphtérique, typhique ou même virale et qui évoluent ultérieurement vers la chronicité pour donner de véritables myocardiopathies posent de difficiles problèmes étio-pathogéniques.

Devant un tel catalogue d'affections à éliminer, on sent combien est la nécessité d'avoir une méthodologie clinique rigoureuse et rationnelle pour ne pas tomber dans l'excès dans un sens ou dans l'autre. Ce qui amène à adopter une liste type d'examens à demander dans une telle circonstance :

1/ - Recherche d'une étiologie classique :

ECG au repos et à l'effort
Phonomécanogramme avec éventuellement sensibilisation par drogues
Epreuves fonctionnelles respiratoires
Cathétérisme avec angiocardiographie
Coronarographie en cas de nécessité
Bilan lipidique.

2/ - Recherche d'une étiologie infectieuse et virale :

Numération sanguine et formule leucocytaire
Vitesse de sédimentation
Dosage des antistreptolysines
Séro-diagnostic (ricketsioses - coxsakies).

3/ - Recherche d'une cardiopathie par surcharge :

Dosage du fer plasmatique et du coefficient de saturation de la sidérophyline
Biopsie rectale ou gingivale et épreuve au rouge Congo
Intra-dermo-réaction de Kweim
Etude du cycle glycémique.

4/ - Recherche d'une maladie de système :

Biopsie cutanée ou musculaire
Electrophorèse des protides
Recherche des cellules L.E., de Hargraves et du facteur de Haserick
Recherche des anticorps anti-nucléaires
Radiocinéma du transit baryté oesophagien.

5/ - Recherche d'une cardiopathie métabolique ou carentielle :

Ionogramme sanguin et urinaire
Complet hépatique
Uricémie, pyruvicémie et hyper-pyruvicémie provoquée
Epreuve de surcharge en tryptophane, en histidine
Chromatographie des métabolites urinaires du tryptophane.

Enfin, l'enquête génétique va permettre de trouver la notion familiale sur la présence de cas similaires associés ou non à l'existence de mort subite dans la famille.

VIII - GENETIQUE

Le caractère familial est une réalité : la concentration d'un nombre considérable de cas comparables sinon identiques dans une même famille et dans un nombre important de familles publiées dans la littérature écarte toute coincidence fortuite et suggère une base génétique à cette affection. La proportion des membres atteints dans une fratrie dépasse souvent la moitié des cas comme le montrent quelques exemples suivants pris dans la littérature :

		Nombre de cas	Nombre de membres dans la fratrie
DAVIES	1952	5	9
PAULLEY	1956	4	7
GARRETT	1957	3	3
BRIGDEN	1958	5	7
FAIVRE	1959	3	5
HOLLMAN	1960	5	5
BRENT	1960	4	6
WALTHER	1960	3	5
BATTERSBY	1961	5	11
PARE	1961	20	77 membres en 5 générations
SCHRADER	1961	3	3
WHITFIELD	1961	5	8
GLOOR	1961	6	9
BARRY	1962	4	6
WESTLAKE	1962	6	8
TREGER	1965	6	10
KARIV	1966	4	7
NASSER	1967	6	11
ALLENSWORTH	1969	5	8
NIEVEEN	1970	5	10

D'autres arguments viennent supporter la notion génétique puisque expérimentalement on a pu réaliser une espèce de Hamster Doré Syrien, la souche B10 14.6, qui transmet à 100% la myocardiopathie primitive de façon héréditaire.

La transmission, étudiée grâce aux grandes séries, a pu être précisée.

a) - Type autosomique : l'anomalie est transmise indifféremment par l'un ou l'autre sexe, et n'est donc pas portée par l'hétérochromosome sexuel.

b) - A caractère dominant : les membres affectés proviennent de parents affectés. La plus grande partie des publications confirment cette notion. Cependant, dans quelques observations, des parents indemnes peuvent donner une descendance atteinte. On parle alors de récessivité, à moins qu'il y ait une mutation accidentelle (DAVIES 1952, GARRETT 1957, FAIYRE 1958, BEASLEY 1960, BATTERSBY 1961), ou même d'une pénétrance incomplète avec expressivité nulle.

Le gène responsable, en effet, peut présenter :

a) - Une expressivité phénotypique variable : maximum chez des sujets à manifestations cliniques précoces et sévères, minime chez les sujets asymptomatiques qui le restent pendant des décennies avant que la maladie n'apparaisse. La maladie n'est pas évidente dès la naissance et c'est seulement à la fin de la première décennie que l'expressivité se manifeste, et dès lors commencent à apparaître les premiers signes, électriques essentiellement puisque ce sont là les stigmates les plus sensibles et les plus précoces de la maladie. (Kariv 1964).

b) - Une pénétrance variable également, plus ou moins complète. La non-pénétrance donne des sujets indemnes mais porteurs sains, ce qui explique que l'anomalie peut sauter une génération. La variabilité de la pénétrance explique les divers degrés de sévérité rencontrés à travers les générations.

IX - PHONO-MECANOGRAMME

Il n'y a pas de profil commun dans les myocardiopathies familiales. En effet, les données recueillies vont permettre de différencier plusieurs formes :

1) - Les formes obstructives avec un syndrome polygraphique autonome,

2) - Les formes non-obstructives sans éléments pathognomoniques, mais comportant toujours deux ordres de signes : les signes d'une défaillance de la fonction contractile et les signes d'un défaut de la compliance ventriculaire.

• Les formes obstructives

L'obstruction fonctionnelle qui est le critère fondamental va être parfaitement étudié dans sa chronologie et ses modalités grâce à l'étude des tracés polygraphiques synchrones.

1) - Phonocardiogramme

a) - Les bruits :

Espace QB1 allongé à plus de 0, 07 seconde.

Deuxième bruit souvent dédoublé paradoxalement (la composante pulmonaire précède ici l'aortique du fait de l'allongement de l'éjection ventriculaire gauche). Plus l'obstruction est sévère, plus large est le dédoublement du deuxième bruit.

Galop présystolique pratiquement constant sur le phonocardiogramme alors qu'à l'auscultation il est beaucoup moins fréquent. Le galop proto-diastolique est moins fréquemment enregistré.

Jamais de click proto-systolique (qui est la caractéristique des rétrécissements aortiques fixes).

b) - Le souffle systolique est de deux types :

- un souffle éjectionnel, entendu à l'endapex ou plutôt au bord gauche sternal vers le 4ème espace intercostal, peu intense, de forme losangique à maximum précoce situé à la fin du premier tiers du souffle, respectant toujours les bruits : 0, 10 seconde après le premier bruit, 0, 07 seconde avant le deuxième bruit, irradiant enfin faiblement dans tout le précordium ou le long du bord gauche sternal. Caractère fondamental : ce souffle est variable à tout point de vue, dans le temps et dans l'espace aussi bien que dans ses caractères. Parfois il est si bref et intense à la fois qu'il donne un aspect de bruit mésosystolique au milieu de la systole.

- un souffle de régurgitation, apexien ou apexo-axillaire, mésotélésystolique le plus souvent et devant atteindre le deuxième bruit en principe, mais souvent il s'arrête avant lui et pose alors des problèmes diagnostiques.

Les caractères différentiels sont basés sur les tracés synchrones : le maximum du souffle éjectionnel est contemporain du creux mésosystolique du carotidogramme alors que le souffle de régurgitation est synchrone de la montée vers le sommet V de l'oesocardiogramme.

2) - Carotidogramme

a) - Formes : la morphologie comporte trois aspects caractérisés type I, type II et type III par Coblence. Le type I représente la déformation maximale et est la plus caractéristique, quasi pathognomonique : ascension très rapide vers un pic protosystolique, descente rapide vers un creux mésosystolique puis remontée vers un deuxième sommet télésystolique. L'incisure catacrote et l'onde dicrote sont bien marquées. Le type II est moins caractéristique et comporte une ascension rapide vers un sommet unique puis une descente ralentie d'aspect concave vers une incisure catacrote bas située, avec une onde dicrote très ample et tardive. Le type III est celui d'un carotidogramme normal.

b) - Temps : Demi-ascension raccourcie : inférieure à 0, 04 seconde.
Ascension totale raccourcie : inférieure à 0, 10 seconde
Ejection allongée : 0, 35 au lieu de 0, 31 seconde
Ejection corrigée : supérieure à 105%.

En fait c'est l'association éjection allongée/ascension écourtée qui est fortement suggestive sinon pathognomonique de la myocardiopathie obstructive, l'autre diagnostic étant l'insuffisance aortique massive.

3) - Apexocardiogramme

a) - Morphologie : elle est également caractéristique, avec une forte onde a, une montée rapide vers un premier sommet précoce suivi d'un creux mésosystolique puis un deuxième sommet moins haut et plus arrondi. La courbe télédiastolique est élevée.

b) - Numériquement l'onde a de l'apexogramme est déterminée par rapport à la hauteur totale de l'apexogramme et s'avère en général être supérieur à 25%, plus souvent aux environs de 40%, ceci en fonction de l'importance de la non compliance ventriculaire.

4) - Jugulogramme

Une forte onde a, haute et ample, dépassant l'onde v de l'ordre de 40%, témoignant de la gêne à la vidange auriculaire droite due à une élévation des pressions télédiastoliques ou à un défaut de distensibilité du ventricule droit.

La montée en marche d'escalier ou en L renversé vers le sommet v est une constatation fréquente et caractéristique (Dessertenne) et témoigne de la difficulté du remplissage ventriculaire droite.

5) - Oesocardiogramme

C'est le pouls de l'oreillette gauche enregistré directement, donc synchrone. Une onde v précoce est anormalement haute et quasi constante. L'ascension de l'onde v est synchrone au souffle de régurgitation lorsqu'il est noté, et présente des vibrations ou des changements de pente. Le creux x est conservé, et lorsqu'il existe une insuffisance mitrale organique, ce creux sera effacé, argument diagnostic important donc.

Epreuves de sensibilisation

En cas d'extra-systoles, les déformations, si elles ne sont pas primitivement caractéristiques peuvent le devenir à la systole qui suit la diastole prolongée de l'extrasystole.

Sinon l'utilisation de drogues agissant soit sur l'inotropisme ventriculaire, soit sur les résistances systémiques, permettent dans certains cas où le polygramme n'est pas suffisamment évocateur à l'état basal de faire apparaître les déformations caractéristiques. L'Isuprel qui associe ces deux actions (inotrope positif, abaissement des résistances systémiques) est la plus utilisée des drogues. Les résultats :

- le souffle systolique est renforcé et s'allonge tout en restant séparé du premier bruit (caractère différentiel avec un souffle anorganique qui reste collé au premier bruit),
- l'éjection s'allonge,
- la morphologie du carotidogramme tend vers le type I ou II.

• Les formes non obstructives

Les données sont ici très variables et fournissent une indication sur la valeur fonctionnelle du myocarde :

- diminution de la contractilité
- diminution de la compliance ventriculaire.

Phonocardiogramme

- allongement de l'espace QB1 aux environs de 0, 08 seconde
- diminution du premier bruit (absence des composantes de haute fréquence).

Carotidogramme

- aspect ogival de l'onde systolique

- augmentation du temps de mise en tension (espace QA_2 - temps d'éjection) : vers 0,12 seconde environ.

- diminution du temps d'éjection : le temps d'éjection corrigé en fonction de la fréquence cardiaque est inférieur à 90%.

- diminution du quotient hémodynamique = $\frac{\text{temps d'éjection corrigé}}{\text{temps de mise en tension}}$

vers environ 2,01 (normal = 2,77)
ce quotient est le critère le plus fidèle du défaut de contractilité.

Apexogramme

- élévation de l'indice télédiastolique qui est supérieur à 30% de la hauteur totale de l'apexogramme.

- allongement de la contraction isovolumétrique : supérieur à 0,092

- augmentation du rapport $\frac{\text{hauteur de l'onde a}}{\text{hauteur télédiastolique}}$ qui est supérieur à 45%.

Par ailleurs, on peut noter dans les formes congestives un souffle systolique apexien ou endapexien de régurgitation, un galop présystolique en cas de rythme sinusal avec espace PB4 = 0,11 seconde et/ou un galop protodiastolique avec espace A_2B_3 = 0,14 seconde.

En ce qui concerne les formes rectrictives, le jugulogramme et accessoirement le pouls hépatique vont objectiver une forte onde a et surtout un comblement du creux x et un profond creux y. Le phonocardiogramme peut révéler également un intense galop protodiastolique, et l'apexogramme un aspect inversé et négatif avec un départ positif assez bref.

X - CATHETERISME CARDIAQUE

A côté de son aide dans le diagnostic différentiel, le cathétérisme va fournir des critères de différenciation entre forme obstructive et forme non obstructive, encore que les limites entre ces deux groupes ne sont pas souvent très nettes, surtout dans le cadre des myocardiopathies familiales où dans une même famille on peut trouver des formes intermédiaires de tout type. Même dans le cadre des formes obstructives le caractère familial semble faire apparaître une plus grande proportion de formes sans gradient au repos.

• Formes obstructives

A/ - Courbes de pressions

1/ - Le gradient intra-ventriculaire traduit l'existence de deux régimes de pression dans le ventricule, habituellement le ventricule gauche : très forte pression dans la chambre de remplissage et vers la pointe (amont de l'obstruction) où la pression peut monter jusqu'à 150 à 200 mm Hg, et pression normale dans la chambre de chasse et dans l'aorte, c'est-à-dire en aval de l'obstacle. Ce gradient comporte quelques caractères :

a) - Variabilité : quantitativement il peut varier de 0 à 175 mm Hg, en moyenne 42 mm Hg. Cette moyenne est plus basse comparativement aux formes sporadiques où il est de 60 mm Hg. Au cours d'un même examen il peut varier : la bradycardie, l'inspiration, les béta-bloqueurs, la méthoxamine (qui augmente les résistances systémiques) vont le diminuer, alors que d'autres conditions le majorent : effort, tachycardie, diminution du retour veineux (orthostatisme, expiration, manoeuvre de Valsalva), vasodilatateurs périphériques (nitrite d'amyle, Isuprel) ou drogues inotropes positives (digitale, ouabaïne).

b) - Epreuves de sensibilisation

• soit en provoquant des extrasystoles : la diastole longue correspondant au repos compensateur post-extrasystolique permet un remplissage meilleur du ventricule, il s'ensuit une contraction plus forte du ventricule, un gonflement plus important de la masse musculaire qui majorent l'obstruction à l'éjection et augmente le gradient.

• soit par l'Isoprotérénol qui combine les deux actions : augmentation de l'inotropisme, diminution de la post-charge, ce qui sensibilise au maximum la mise en évidence du gradient de pression systolique.

c) - Le gradient existe dans le ventricule droit également, mais de façon moins constante, car le ventricule droit ne participe au processus obstructif que dans 15% des cas environ. Dans les formes familiales il faut remarquer l'existence de formes à gradient localisé exclusivement au ventricule droit, et sans gradient dans le ventricule gauche, comme si

l'obstruction n'est liée qu'à l'hypertrophie de la crête supra-ventriculaire isolée. En général le gradient dans le ventricule droit, s'il existe, n'est que de 10 à 55 mm Hg, et dans ces cas le gradient dans le ventricule gauche qui lui est associé sera nettement plus important.

d) - Les formes sans gradient à l'état basal existent, et semblent être l'apanage des formes familiales. Elles nécessitent des manoeuvres diverses pour démasquer l'obstruction, notamment l'utilisation de l'Isuprel. La proportion de ces formes sans gradient basal représente 33% des myocardies obstructives familiales alors qu'elle n'est que de 12% seulement pour les myocardiopathies obstructives sporadiques. (Frank et Braunwald 1968).

e) - Le phénomène paradoxal de Brockenbrough est souvent retrouvé et représente un signe de valeur pour le diagnostic de la maladie. Après une extra-systole, normalement le repos compensateur permet un remplissage ventriculaire accru qui entraîne une plus forte éjection à la systole suivante et élève la pression systolique aortique ou humérale. Dans la myocardiopathie obstructive, l'obstacle empêche cette augmentation de la pression systolique car il diminue la fraction d'éjection, ce qui abaisse paradoxalement la pression systolique artérielle périphérique. Le rétablissement de cette pression artérielle périphérique à la valeur normale nécessite plusieurs systoles consécutives à l'extra-systole considérée.

2/ - Morphologie des courbes de pression

a) - Courbe ventriculaire gauche : forte amplitude de l'onde a, existence d'une inflexion de la montée systolique de la courbe ventriculaire en amont de l'obstacle, et d'un pic proto-systolique suivi d'une légère convexité hachée de vibrations sur la courbe d'aval. (Soulié 1967). Parfois un pouls alternant ventriculaire gauche évocateur est noté également.

b) - Courbe humérale (ou aortique) : soit le phénomène paradoxal de Brockenbrough, soit une déformation analogue à celle du piézogramme carotidien, avec une ascension rapide, un double sommet systolique séparé par un creux mésosystolique.

c) - Les courbes capillaire pulmonaire ou auriculaire gauche peuvent évoquer une régurgitation mitrale mais l'aspect diffère de celui des autres insuffisances mitrales organiques : grande onde a due à une violente contraction auriculaire gauche, petite onde v et une descente y lente due à un remplissage laborieux et prolongé, alors que dans les autres insuffisances mitrales on a habituellement une forte onde v suivie d'un remplissage rapide marqué par une descente y brutale.

3/ - Hauteur de pression

- dans l'artère pulmonaire, la pression est à la limite supérieure de la normale dans quelques cas, mais en règle générale elle est normale,

- les pressions télédiastoliques s'élèvent : plus de 10 mm Hg dans le ventricule gauche et plus de 5 mm Hg dans le ventricule droit. Associées à une forte onde a, elles témoignent d'une perte de la distensibilité des ventricules hypertrophiés.

4/ - Sons intracardiaques

Le galop présystolique est retrouvé, ainsi que le souffle systolique qui est maximum dans la chambre de chasse ventriculaire et à morphologie en diamant des souffles éjectionnels. Parfois un souffle de régurgitation mitrale enregistré par voie trans-septale au retrait de la sonde à travers la mitrale.

5/ - Oxymétrie

Les prélèvements étagés permettent l'élimination d'un éventuel shunt congénital ou acquis.

6/ - Débit et index cardiaques

Ils sont conservés en général.

B/ Angiocardiographie sélective

La préférence est donnée à l'opacification sélective du ventricule gauche par montée de sonde par voie rétrograde artérielle.

- visualisation directe de la sténose médio-ventriculaire, même dans les cas où le gradient est peu évident. L'incidence oblique antérieure droite est la meilleure puisqu'elle permet de voir successivement dans leur grand axe les cavités ventriculaires droite et gauche. Les images les plus évocatrices sont visibles en systole : au maximum il y a amputation de la pointe du ventricule gauche, ne laissant persister qu'une petite chambre sous-sigmoïdienne donnant un aspect de trident, sinon l'aspect le plus habituel et pathognomonique est réalisé par la biloculation du ventricule gauche vue en OAD qui associe une angulation médiane du grand axe et une sténose médiane. D'autres aspects en sablier ou simple encoche du bord inférieur du ventricule gauche sont décrits.

- le ventricule droit, s'il participe au processus de sténose, va présenter soit une amputation totale de la région apexienne, soit une simple encoche antérieure concave et verticale du bord antérieur, parfois un relief exagéré de la crête supra-ventriculaire.

- d'autres signes sont secondaires : déplacement postérieur de la chambre de chasse du ventricule gauche (Braunwald), remplissage diastolique ventriculaire en deux temps, le deuxième temps télédiastolique est dû à la chasse vigoureuse de l'oreillette gauche.

- une régurgitation mitrale modérée est souvent associée à l'image de sténose médio-ventriculaire. L'injection sus-sigmoïdienne permet de visualiser un bon réseau coronaire souvent anormalement bien injecté.

- enfin absence de toute malformation congénitale.

• Formes non obstructives

Les données sont en faveur de deux processus :

- défaut de contractilité

- défaut de compliance ventriculaire

qui sont intriqués avec ou sans prépondérance de l'un d'eux. Trois formes sont individualisées au point de vue hémodynamique :

a) - forme congestive avec :

- hypertension artérielle pulmonaire modérée, avec résistances pulmonaires normales,

- élévation de la pression capillaire pulmonaire et forte onde a,

- élévation de la pression télédiastolique droite et gauche,

- effondrement du débit et de l'index cardiaques.

b) - forme restrictive avec :

- élévation des pressions moyennes et des pressions diastoliques des cavités droites,

- aspect de dip-plateau typique de la courbe ventriculaire droite,

- élévation de la pression auriculaire droite avec forte onde a,

- chute du débit et de l'index cardiaques.

c) - forme hypertrophique avec :

- augmentation des pressions télédiastoliques ventriculaires,

- élévation des pressions capillaire pulmonaire et auriculaire gauche avec grande onde a, et à l'oreillette droite aspect analogue. La descente y sur ces mêmes courbes est ralentie et traduit la difficulté du remplissage diastolique du ventricule non compliant.

- pas de gradient intra-ventriculaire en principe, mais en fait on peut trouver un léger gradient non pas par obstacle organique mais plutôt par une forte augmentation de volume du ventricule gauche considérablement hypertrophié et se contractant violemment, réduisant davantage une cavité déjà fortement exiguë.

- l'insuffisance mitrale n'existe pas dans ces formes hypertrophiques concentriques.

- le débit cardiaque est conservé.

L'angiocardiographie, totalement différente dans les formes congestives et dans les formes hypertrophiques concentriques offre un contraste saisissant :

a) - dans les formes congestives :

- un énorme ventricule dilaté et immobile sans variation entre les deux temps systolique et diastolique.

- un retard considérable à l'évacuation du produit de contraste (minuscule fraction d'éjection et énorme volume résiduel télésystolique),

- une insuffisance mitrale fonctionnelle due à la dilatation de l'anneau,

- enfin une paroi amincie à l'extrême.

Manifestement la force contractile est totalement défaillante, la dilatation extrême non compensée par l'hypertrophie, expliquant un volume résiduel important contrastant avec une fraction d'éjection minuscule.

b) - dans les formes hypertrophiques :

- la cavité ventriculaire est réduite du fait d'une hypertrophie massive et uniforme des parois ventriculaires, du septum et des muscles papillaires,

- le volume télé-systolique est faible alors que le volume télédiastolique est normal (étude des volumes ventriculaires par Grant, Croxson et Raphaël du Royal Post-graduate Medical School), ce qui fait apparaître une modification de la silhouette ventriculaire de façon importante entre la systole et la diastole.

En somme, une cavité ventriculaire réduite, sans dilatation, avec faible volume résiduel.

Epreuve d'effort en cours de cathétérisme :

Cette épreuve sensibilise la mise en évidence d'une déficience de la contractilité dans les cas où les données du cathétérisme sont parfaitement normales à l'état basal. Ainsi, la déficience de la fonction contractile est traduite par une élévation des pressions capillaire pulmonaire, auriculaire droite et télédiastolique ventriculaire, et par une chute du débit cardiaque.

Whitfield 1961 constate ainsi à l'effort l'élévation du capillaire pulmonaire de 17 mm Hg au repos à 40 mm Hg et une élévation parallèle de la pression auriculaire droite de 6 mm Hg à 24 mm Hg.

Dans le même esprit, pour tester la fonction ventriculaire on peut procéder actuellement à l'épreuve de remplissage ventriculaire par une solution isotonique de macro-molécules.

XI - PHYSIOPATHOLOGIE

Une altération initiale de la fibre myocardique, dont la nature n'est pas encore connue de façon précise, entraîne une réponse myocardique d'adaptation pour assurer le plus longtemps possible une fonction adéquate, c'est-à-dire un débit cardiaque suffisant pour les besoins de l'organisme. La qualité et l'importance de cette réponse déterminent l'existence des différents types anatomiques.

1) - Dans les formes obstructives : la réaction hypertrophique ne s'effectue pas de façon harmonieuse pour une raison que l'on ignore, et aboutit à la formation d'une asymétrie, l'hypertrophie prédomine au septum interventriculaire et crée un obstacle intra-ventriculaire qui sera majoré lors de la systole. La gêne à l'évacuation ainsi créée va se traduire hémodynamiquement par une élévation de la pression intraventriculaire en amont de l'obstacle alors qu'en aval la pression reste normale, de sorte qu'un gradient de pressions se manifeste lors de la systole ventriculaire. L'effort, ou les drogues inotropes positives renforcent la contraction et majorent l'obstruction et le gradient de pressions. Le même effet s'obtient en diminuant les résistances systémiques en aval de l'obstruction, ce qui s'observe par exemple avec les vaso-dilatateurs périphériques. L'isoprotérénol qui combine les deux actions, inotropisme positif et diminution des résistances systémiques a donc un effet maximum sur l'obstruction et est de ce fait préféré comme agent sensibilisateur par excellence des formes limites de myocardiopathies obstructives.

2) - Dans les formes hypertrophiques : la réaction hypertrophique est harmonieuse et de bonne qualité et il n'y a pas d'obstacle à l'éjection. Si toutefois en pratique on peut parfois objectiver un léger gradient de pressions systolique, c'est vraisemblablement le fait d'une contraction violente du ventricule gauche avec bombement maximum des parois, créant ainsi un pseudo-obstacle qui est purement dynamique. En règle le remplissage diastolique s'effectue correctement, cependant dans les cas d'hypertrophie extrême, l'épaisseur de la paroi ventriculaire est telle que la distension diastolique est gênée, et la pression télédiastolique de remplissage se trouve ainsi augmentée, avec retentissement en amont par une onde a auriculaire ample. La fraction d'éjection est plus ou moins conservée et permet un débit cardiaque normal au repos. Mais à l'effort, l'altération de la contractilité rend difficile l'adaptation au surcroit de travail, la fraction d'éjection n'augmente pas parallèlement et le résidu diastolique ventriculaire augmente, entraînant une élévation des pressions télédiastoliques de remplissage ventriculaire avec retentissement en amont au niveau du capillaire pulmonaire qui augmente dès lors. Le débit cardiaque s'effondre en même temps.

3) - Dans les formes congestives : le myocarde est altéré fortement d'emblée et la réaction d'adaptation combine une hypertrophie insuffisante par rapport à une dilatation considérable qui s'associe à une dégénérescence fibreuse

étendue par surcroit. Il en résulte un volume de remplissage considérable que le ventricule déficient dans sa contractilité ne peut évacuer, la fraction d'éjection est minuscule, expliquant le peu de modification de la cinétique entre la systole et la diastole. Ainsi on observe : un énorme volume résiduel, une pression télédiastolique de remplissage ventriculaire élevée à l'angiocardiographie et au cathétérisme. De plus la forte dilatation de toutes les cavités entraîne inévitablement un élargissement de l'anneau auriculo-ventriculaire expliquant l'insuffisance mitrale fonctionnelle.

4) - Dans les formes restrictives : c'est le défaut de compliance ventriculaire qui est en jeu, par une double possibilité : soit une fibrose épaisse et étendue, inextensible, soit une paroi myocardique trop hypertrophiée pour pouvoir se laisser distendre à la diastole. La rigidité conséquente rend difficile le remplissage ventriculaire et provoque l'élévation de toutes les pressions en amont, traduite au maximum par le syndrome hémodynamique d'adiastolie avec le dip-plateau caractéristique et l'élévation des pressions diastoliques du secteur droit cardiaque.

Enfin, l'insuffisance mitrale constatée dans deux circonstances (forme congestive et forme obstructive) ne relève pas du même mécanisme.

a) - dans la forme congestive, la forte dilatation de toutes les cavités cardiaques entraîne l'élargissement de l'anneau mitral dont la surface n'est plus couverte de façon adéquate par l'étoffe valvaire qui n'augmente pas parallèlement à la dilatation cardiaque.

b) - dans la forme obstructive par contre il n'y a pas de modification de la surface de l'anneau mitral. Cependant le jeu des valves va être considérablement gêné par la présence de l'obstacle musculaire adjacent surtout lorsque l'obstruction à l'éjection est maximale, ce qui entraîne une insuffisance mitrale à expression plutôt méso-télésystolique.

XII - EVOLUTION ET PRONOSTIC

Durée de l'évolution

D'une façon générale on ne connaît pas le début exact de la maladie, bien que l'enquête familiale permette de retrouver un bon nombre de cas asymptomatiques avec seulement des signes radiologiques, électriques ou hémodynamiques. Il semble que la maladie puisse évoluer pendant longtemps sans la moindre manifestation clinique, et c'est sur cette notion que certaines équipes essayent de trouver au moins quelques stigmates biologiques de cette atteinte, mais en vain (Kariv 1966).

La date d'apparition de la lésion myocardique ainsi que sa sévérité semblent liées à l'expressivité du gêne porteur de l'anomalie, de sorte que la maladie peut atteindre les sujets à n'importe quel âge, et que la sévérité des manifestations ne dépend pas de l'âge.

Quand la symptomatologie est présente, on est déjà au stade pré-terminal ou même terminal, et dès lors la survie peut aller de quelques semaines à quelques années, encore qu'une mort subite ne vienne emporter le malade à tout moment.

Il y a sans doute des formes peu sévères dont l'évolution peut être stationnaire durant de longues années (Kremer 1957, Facquet 1958, FAIVRE 1958). Cependant dans la majorité des cas l'aggravation est la règle, et à partir de l'apparition de signes majeurs de la maladie, le pronostic devient réservé.

La durée moyenne de l'évolution est fonction du degré de l'atteinte clinique :

- asymptomatique : 7 ans
- signes fonctionnels majeurs (douleurs thoraciques, syncopes) : 3 ans
- insuffisance cardiaque congestive : 6 mois à un an.

L'âge de la mort est en moyenne de 30 ans dans la plupart des observations (Walther 1960). Elle semble survenir plus précocément chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés, et les formes manifestées tardivement sont souvent les mieux tolérées.

Modalités de l'évolution

- Il existe certes des cas "bénins", avec une survie longue et peu de manifestations cliniques.

- L'aggravation peut être évidente cliniquement, la dyspnée survient pour des efforts de plus en plus minimes et peut devenir permanente. La

syncope est un signe de gravité, ainsi que la douleur cardiaque. Elles sont tardives en règle, et leur survenue annonce un mauvais pronostic.

La cardiomégalie radiologique est un bon critère objectif de l'évolutivité, et même les signes électriques comportent des degrés en rapport avec la sévérité de l'atteinte myocardique, les troubles de la conduction (bloc de branche complet droit, bloc des deux branches ou bloc auriculo-ventriculaire de haut degré) et les troubles du rythme (fibrillation auriculaire, crise d'Adams Stokes, tachycardies paroxystiques supra-ventriculaire ou ventriculaire ainsi que les vraies ondes Q pathologiques annoncent un très court terme.

- L'aboutissement habituel est l'insuffisance cardiaque congestive. A partir de l'apparition du premier signe d'insuffisance cardiaque, l'évolution se fait souvent d'un seul tenant et la survie n'excède pas six mois à un an. Par ailleurs des rémissions peuvent entrecouper l'évolution, mais elles sont rarement durables et l'aggravation est inéluctable. L'autopsie trouve presque toujours une fibrose extensive considérable et une forte dilatation des cavités cardiaques témoignant de la mauvaise qualité de ce myocarde.

Par contre si l'installation de l'insuffisance cardiaque est provoquée par une grossesse ou une infection intercurrente, la levée de ces facteurs déclenchants amène toujours une rémission de bonne qualité et durable. Ainsi, l'insuffisance cardiaque de la grossesse disparait en règle complètement lorsque la surcharge hémodynamique s'efface dans le post-partum et de ce fait il n'y a aucun rapport avec la myocardiopathie du type Meadows.

Les complications

1 - Sans aucun doute, la mort subite est un fait commun dans les myocardiopathies en général, et plus particulièrement dans les formes familiales où on trouve une incidence particulièrement élevée comme le témoignent ces chiffres : sur 349 cas, 110 morts subites, soit 31, 5%. Elle survient en règle à l'effort : course après un autobus, match de ballon, natation, le vélo, au cours d'un bal, etc... Elle peut survenir chez un sujet totalement asymptomatique, ou dans un contexte de signes annonciateurs comme des crises de lipothymie ou de syncope, ou des douleurs thoraciques liées ou non à l'effort.

Sa pathogénie est discutée :

. troubles du rythme : fibrillation ventriculaire, crise d'Adams-Stokes (Bishop 1962, Weber 1966, Tsagaris 1967).

. chute brutale du débit cardiaque avec ischémie cérébrale aiguë, soit par obstruction complète à l'éjection lors d'un effort, mais en fait il semble que l'obstruction n'est jamais complète; plus vraisemblable est le retentissement en amont qui entraîne une élévation des pressions télé-diastoliques de remplissage ventriculaire. La tension ventriculaire augmente et étant donné la défaillance de sa fonction contractile le ventricule gauche ne peut s'adapter à ce surcroit de travail, il en résulte une amputation importante

de la fraction d'éjection entraînant la chute du débit cardiaque. Cette explication est valable dans les formes non obstructives où la pression télédiastolique est élevée au repos déjà et à fortiori à l'effort. Toujours à propos de cette hypothèse, une élévation massive de la pression télédiastolique ventriculaire gauche entraîne une hyperpression dans le secteur veineux pulmonaire et un oedème pulmonaire brutal peut être fatal.

. la migration d'un caillot dans les poumons peut enfin être responsable de la mort subite.

2 - Au stade final de l'insuffisance cardiaque congestive peuvent se voir : une insuffisance rénale progressive avec azotémie majeure, une insuffisance hépato-cellulaire avec ictère, enfin un collapsus cardio-vasculaire avec état de choc.

- Mais à tout moment au cours de la défaillance cardiaque peuvent survenir :

. des troubles du rythme et de la conduction liés à la fibrose extensive qui touche le septum avec le tissu nodal : blocs divers, avec électivement dans ces formes familiales les crises d'Adams-Stokes responsables de syncopes, de mort subite ou de collapsus cardio-vasculaire. La fibrillation auriculaire, fréquente au stade avancé de l'insuffisance cardiaque est liée vraisemblablement à la dilatation des oreillettes, et annoncent souvent la survenue :

. des phénomènes thrombo-emboliques de siège varié dont électivement le cerveau et les membres inférieurs ainsi que les reins. La migration pulmonaire est rare.

Les critères de mauvais pronostic :

- l'insuffisance cardiaque : survie de un an environ.

- très grosse cardiomégalie avec rapport cardio-thoracique supérieur ou égal à 0,60.

- troubles électriques à type de : microvoltage, blocs auriculo-ventriculaire de haut degré, blocs complets de branche droit ou gauche, plus particulièrement les blocs droits associés à un hémi-bloc gauche, ondes Q pathologiques (avec les critères de profondeur et de largeur).

- la conjonction troubles conductifs et lipothymie ou syncopes annonce une évolution inquiétante, mais par contre l'absence de troubles de la conduction permet de prévoir un pronostic "bénin".

XIII - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Macroscopiquement

1/ - La cardiomégalie est habituelle. Elle peut être considérable mais pas obligatoirement. Ainsi le poids du coeur peut atteindre et dépasser le kilogramme (1.134 g pour Evans, 1.050 pour Campbell), mais en moyenne il oscille entre 600 à 700 grammes. La cardiomégalie est due à deux faits : l'hypertrophie du myocarde qui est presque toujours présente puisque c'est elle qui est responsable de l'augmentation du poids du coeur, et la dilatation qui peut manquer dans un bon nombre de cas. Quand la dilatation prédomine, l'aspect macroscopique est celui d'un coeur avachi et flasque, pâle et mou, et l'ouverture des cavités permet de constater que toutes sont intéressées avec surtout dilatation concomitante des anneaux auriculo-ventriculaires. La paroi mince laisse deviner le processus de fibrose qui envahit les ventricules, soit en traînées, soit massivement. Et c'est dans ces formes avec dilatation prédominante que la fibrose est maximale. Par contre dans les cas où l'hypertrophie prédomine ou est exclusive, on a alors un coeur globuleux, tonique, ferme et rose. Dans l'ensemble, l'aspect macroscopique permet de distinguer trois formes anatomiques schématiquement :

a) - Hypertrophie avec dilatation marquée de toutes les cavités ventriculaires avec fibrose extensive en larges plages s'intercalant entre des territoires myocardiques apparemment sains, intéressant le ventricule gauche surtout (Averill 1957, Beasley 1960, Evans 1949).

b) - Hypertrophie concentrique sans dilatation, intéressant les ventricules de façon homogène. La fibrose macroscopique est minime ou absente (Garrett 1957).

c) - Hypertrophie asymétrique sans dilatation également, l'hypertrophie prédominant sur le septum et la paroi antérieure, formant un bourrelet musculaire entre la pointe et l'orifice de l'aorte. Peu ou pas de fibrose à la coupe (Teare 1958, Hollman 1960, Paré 1961, Horlick 1966).

Tous les intermédiaires existent entre ces trois formes. Et même au sein d'une même famille on a trouvé la coexistence des hypertrophies concentrique et asymétrique (Paré 1961), des hypertrophies asymétriques et hypertrophie-dilatation (Nasser 1967, Kariv 1966, Rywlin 1969).

2/ - L'examen des autres tuniques du coeur ne trouve pas d'anomalie majeure, de même les valves et les coronaires sont trouvées saines.

3/ - Une hypoplasie de l'aorte est signalée dans plusieurs observations et renforce l'hypothèse d'une anomalie congénitale formulée par les auteurs (Paré 1961).

Microscopiquement

A/ - Deux lésions essentielles touchant le myocarde :

1/ - La fibrose : elle est constante histologiquement. Il s'agit d'une dégénérescence directe des fibres myocardiques et non pas par prolifération du tissu conjonctif interstitiel, étant donné le caractère pauci-cellulaire de la fibrose et la présence d'image directe de dégénérescence de la cellule myocardique observée dans un bon nombre de cas. L'importance de la fibrose est variable. Très étendue, elle s'étale en nappes ou en traînées épaisses, minime elle reste en foyers disséminés. Dans l'épaisseur du myocarde elle siège avec prédilection dans la partie sub-endocardique et parfois la déborde est atteint l'endocarde, mais jamais avec l'intensité de l'envahissement fibreux des fibroses endo-myocardiques. Elle intéresse électivement la paroi du ventricule gauche, mais également le septum, et plus rarement le ventricule droit. Elle touche aussi bien le myocarde que le tissu nodal du faisceau de His et du réseau de Purkinje.

2/ - L'hypertrophie des fibres myocardiques restées saines, conduisant à l'aspect de fibres géantes. L'arrangement en tourbillon des faisceaux myocardiques parfois noté dans les hypertrophies asymétriques a soulevé l'hypothèse d'une origine tumorale (Teare 1958). Des images d'altération cellulaire sont fréquemment observées : vacuolisation intracytoplasmique, disparition ou difformité des noyaux, dégénérescence collagène enfin, chez les fibres de la zone limitrophe avec la fibrose.

B/ - Autres aspects :

a) - Présence de substances anormales :

- glycogène (Evans 1949, Gaunt 1956)

- substance muco-polysaccharidique PAS positive et non métachromatique (Battersby 1961, Barry 1962)

- substance de nature inconnue (Campbell 1956)

- enfin vacuoles vides de produits.

b) - Modification des artérioles et des artères coronaires de petit calibre avec épaississement intimal, hypertrophie de la média (Battersby 1961, Barry 1962, Bishop 1962, Treger 1965). Dans certains cas cette anomalie est si extensive que leurs auteurs (Treger 1965) pensaient qu'elle était le primum movens de l'altération myocardique.

c) - Pas d'infiltrat inflammatoire.

Ainsi la diversité des données de l'anatomo-pathologie permet :

1/ - de donner une base à une classification anatomique des divers aspects de la myocardiopathie familiale,

2/ - d'envisager un polymorphisme étiologique, vue la multiplicité et l'inconstance des critères histochimiques qui arguent contre l'unicité de la lésion causale. De toute façon ceci oriente les recherches futures vers la découverte d'une anomalie métabolique au niveau de la fibre myocardique.

L'existence de plusieurs types de manifestations anatomiques au sein d'une même famille objective le polymorphisme de l'expression anatomo-clinique d'une même étiologie.

XIV - ETIO-PATHOGENIE

Le caractère familial, introduit dans le cadre des myocardiopathies primitives, va délimiter considérablement le champ de la recherche étio-pathogénique. Mais là encore, l'abondance et la diversité des conceptions étio-pathogéniques démontrent notre ignorance persistante en ce qui concerne l'altération initiale dans cette maladie.

1) - La théorie infectieuse est reprise par deux fois :

- La toxoplasmose est trouvée par PAULLEY en 1954 et 1956 dans trois familles qu'il a étudiées grâce aux réactions sérologiques spécifiques. Cependant il n'a jamais pu mettre en évidence directement le parasite à l'histologie des cas autopsiés. Des vérifications ultérieures par d'autres auteurs ont montré la spécificité douteuse des réactions sérologiques de la toxoplasmose puisque celles-ci sont également positives dans beaucoup de cas témoins, et finalement cette étiologie est définitivement écartée.

- L'atteinte virale, selon BJORCK qui a trouvé en 1964 à l'histologie un processus inflammatoire chronique concordant avec une histoire d'épisode de défaillance aiguë myocardique suite à une infection non spécifique des voies respiratoires, est plus vraisemblable. Faisant allusion au virus de l'hépatite qui peut survivre des décennies chez certains malades, BJORCK se demande si le virus à tropisme cardiaque n'est pas lui aussi capable de rester à l'état quiescent pendant longtemps et se manifester brutalement à un moment donné pour donner la myocardiopathie, la contagion familiale et la susceptibilité individuelle faisant croire alors à une origine génétique. Le fait que tous les membres de la famille ne font pas de myocardiopathies réside dans la possibilité d'une hypersensibilité individuelle de certains sujets à l'atteinte virale, et la myocardie n'est dès lors qu'un processus immunologique.

2) - La théorie ischémique est établie par BATTERSBY en 1961 qui trouve à l'histologie du myocarde une lésion des petites artères coronaires ainsi que des artérioles, consistant en un épaississement de l'intima associé à une hypertrophie de la média, et de ce fait la lumière du vaisseau est réduite. Sur un myocarde hypertrophié, on conçoit bien l'insuffisance de l'apport sanguin dans ces conditions, et la dégénérescence myocardique résulte d'une ischémie d'origine vasculaire. Cependant la cause même de la lésion vasculaire est inconnue et le problème reste entier.

3) - Théorie tumorale : Teare en 1958 a constaté dans le septum hypertrophié des formes à hypertrophie asymétrique un agencement curieux des faisceaux musculaires qui prennent un aspect tourbillonnant, semblable aux hamartomes. Le processus tumoral serait-il responsable de la génèse de la maladie ? Toutefois cette réflexion ne présente qu'un intérêt limité puisque

les formes hypertrophiques asymétriques ne constituent pas les seules formes de cette affection.

4) - Théorie métabolique : Un processus dysmétabolique est fortement suggéré par les multiples constatations à l'histochimie :

- dépôt important de glycogène dans le myocarde (EVANS 1949, BATTERSBY 1961) évoquant un trouble de la glycogénolyse du type VON GIERKE. Cependant DI SANT'AGNESE 1950 a montré que tous les cas de surcharge cardiaque en glycogène de la maladie de VON GIERKE sont des cas pédiatriques qui sont tous léthaux avant la fin de la première année et qu'à l'autopsie il n'y a jamais d'évolution vers la fibrose comme dans le cas des myocardiopathies familiales. Par ailleurs, dans une analyse systématique des cas pris à des intervalles variables après la mort des dépôts de glycogène sont trouvés, identiques aux cas de myocardiopathies familiales. C'est donc un épiphénomène post-mortem plus vraisemblablement.

- d'autres substances, soit inconnues, soit identifiées comme un mucopolysaccharide PAS positif et non métachromatique, suggèrent une anomalie métabolique au niveau de la fibre myocardique.

- la recherche d'un éventuel trouble enzymatique cardiaque n'a pas donné de résultats probants (KARIV 1966, OCKERMAN 1969).

5) - Les rapports avec les affections neuro-musculaires familiales à expression myocardique sont surtout évoqués car on sait qu'une véritable myocardiopathie accompagne généralement ces affections. Tel est le cas de :

- la maladie de FRIEDREICH, qui donne un gros coeur, des altérations électriques et des images histologiques en tout point semblables aux myocardiopathies familiales. La dégénérescence myocardique est-elle alors liée à l'extension myocardique d'un processus dégénératif familial qui est habituellement neurologique ? De toute façon quoiqu'il en soit, l'étio-pathogénie de la maladie de FRIEDREICH est elle-même inconnue et le problème reste entier.

- les dystrophies musculaires progressives donnent également des myocardies qui peuvent dans certains cas être l'unique expression de la maladie. Est-ce alors une maladie primitive du myocarde à type de myopathie à forme cardiaque ? Cependant l'anatomie est différente et la myopathie comporte généralement une dégénérescence graisseuse parmi la fibrose, ce qui ne s'est jamais vu dans les myocardiopathies familiales. On est donc conduit à penser qu'il existe chez les myopathes une véritable myocardiopathie associée à la myopathie périphérique et comme elle génétiquement transmise (HIMBERT 1970).

En fait, des constatations aussi disparates semblent suggérer des anomalies métaboliques différentes, mais dont l'action sur le myocarde, si elle est

spécifique initialement, ne donne par la suite qu'une cascade de conséquences non spécifiques au cours du processus évolutif dont les deux principales sont sans doute la défaillance de la fonction contractile et la dégénérescence fibreuse des cellules myocardiques.

XV - TRAITEMENT

Il est illusoire de parler de traitement radical lorsque l'étiologie demeure la grande inconnue. Cependant des traitements à visée symptomatique peuvent être envisagés et l'on comprend qu'il s'agit là de cas d'espèce de toute évidence.

Dans les formes obstructives, l'expérimentation et les constatations lors des explorations hémodynamiques mettent en évidence une aggravation certaine de l'obstruction par des agents inotropes positifs ou par des béta-stimulants adrénergiques, il est par conséquent logique de préconiser un traitement par des béta-bloqueurs. Outre leur action bénéfique sur le gradient intra-ventriculaire, les béta-bloqueurs préviennent également contre les troubles du rythme si fréquents et parfois à l'origine des morts subites. Il faut savoir cependant qu'à l'état basal ils n'ont que peu d'effet, peut être parce que le tonus sympathique est peu important à l'état basal et n'est exacerbé qu'à l'effort. Sur le plan pratique, c'est donc sur la symptomatologie d'effort que les béta-bloqueurs agissent, à titre préventif donc. La question est de savoir s'il est logique d'instituer cette protection de façon systématique, vu les inconvénients inhérents à ce traitement (hypotension orthostatique, effet dromotrope négatif, broncho-constriction et surtout effet inotrope négatif sur un myocarde déjà altéré). La pratique semble témoigner en faveur de ces drogues avec des effets à court terme très encourageants sur le plan fonctionnel. Mais à long terme, l'effet des béta-bloqueurs est encore inconnu. L'étude des formes familiales des myocardiopathies a révélé leur grande sévérité et la propension à la mort subite, ceci justifie peut-être une indication plus large à leur emploi, sachant les dangers certains en cas de troubles majeurs de la conduction et surtout en cas d'insuffisance cardiaque. Enfin, les béta-bloqueurs pourraient servir comme thérapeutique d'épreuve dans les cas à symptomatologie bruyante où il est question de chirurgie pour lever l'obstacle.

Dans les autres cas, quelle que soit la forme de la myocardiopathie, un trouble grave de la conduction auriculo-ventriculaire avec crises d'ADAMS-STOKES peut nécessiter l'assistance de l'électronique, et on a réalisé plus d'une fois l'implantation de pace-maker intracorporel (GRIFFITH 1965, KARIV 1966).

Au stade de l'insuffisance cardiaque, le traitement classique reste valable, associant repos au lit, régime sans sel, tonicardiaques digitaliques et diurétiques. Mais il s'agit de défaillance souvent sévère et le recours à certains adjuvants est parfois nécessaire pour améliorer la qualité de la rémission. Ces additifs ne reposent en fait sur aucune certitude scientifique, mais sur l'expérience pratique ou sur des conceptions étiopathogéniques diverses. Ainsi sont préconisés les corticoïdes et les immuno-suppresseurs, en dehors des adjuvants classiques comme le traitement anti-coagulant et antibiotique, la vitamine B. Sur le plan conceptuel toujours, la mise au repos artificielle de la thyroïde par l'iode 131 doit réduire les demandes de l'organisme aux possibilités limitées de ce myocarde défaillant. Les drogues anti-arythmiques

(amide procaïnique ou sels de quinidine) permettent de pallier à certaines éventualités graves.

Les résultats sont encourageants, bien que le cours de la maladie ne soit pas modifié de façon appréciable. Certes on a pu réaliser de véritables sauvetages, mais le terme redoutable n'a toujours pas été évité faute de thérapeutique curative. Les rémissions en cas d'insuffisance cardiaque sont plus difficiles à obtenir dans ces cas familiaux et nécessitent le recours aux adjuvants dont on sait les inconvénients (cortico-dépendance ou immuno-suppresso-dépendance). Quant aux béta-bloqueurs dans les formes obstructives, le confort fonctionnel est indiscutable, et peut être il y a une prévention de la mort subite, mais les résultats à long terme ne semblent pas positifs.

En dehors de l'insuffisance cardiaque, et surtout dans les formes peu ou asymptomatiques, l'abstention thérapeutique doit être la règle pour respecter la sérénité des patients.

LA MYOCARDIOPATHIE DANS LES AUTRES AFFECTIONS FAMILIALES DEGENERATIVES

Il ne s'agit pas d'une étude exhaustive de toutes les affections générales dégénératives familiales comportant une atteinte myocardique. Les difficultés rencontrées dans la recherche étiopathogénique des myocardiopathies familiales sont à l'origine de cette incursion hors-frontière dont les points de chute sont considérés comme les plus aptes à nous fournir éventuellement des indices ou une orientation à de futures recherches étiologiques. Ainsi, nous avons limité arbitrairement notre étude à quelques affections neuro-musculaires dégénératives et à quelques affections métaboliques à surcharge. Successivement nous étudions la maladie de Friedreich, les dystrophies musculaires progressives, la maladie de Steinert, puis la maladie de Refsum, la maladie de Fabry et enfin nous évoquerons les données récentes concernant un syndrome cardio-cutané dont l'hypothèse étiopathogénique est séduisante : la lentiginose.

LA MALADIE DE FRIEDREICH

A - DEFINITION :

C'est une ataxie spino-cérébelleuse dégénérative d'origine inconnue à caractère héréditaire et à atteinte cardiaque associée.

B - HISTORIQUE :

1863 : première description par Friedreich qui y mentionnait d'emblée l'atteinte cardiaque comme étant l'un des critères mêmes de la maladie.

1929 : Mollaret attirait l'attention sur les altérations ECG.

1943 : Sjögren étudiait la transmission génétique et concluait à la récessivité.

1946 : Etude anatomo-pathologique par Dorothy Russel

1964 : Thorèn dans une étude rétrospective sur 59 malades et à l'aide des données modernes d'investigations cardio-vasculaires concluait à la possibilité de l'existence des formes obstructives et non obstructives dans le cadre de la maladie de Friedreich.

1965 - Soulié et Vernant, 1970, Boehn et Dickerson, 1971 Gach, précisent les caractères hémodynamiques de l'affection.

C - RAPPEL CLINIQUE :

La maladie nerveuse débute dans l'enfance, en général vers 7 ans.

Plusieurs ordres de signes :

1 - Les troubles nerveux : c'est une ataxie spino-cérébelleuse, groupant les troubles de l'équilibre et l'incoordination.

a) - troubles de l'équilibre : chutes fréquentes, démarche incertaine

b) - troubles de la coordination : maladresse à se servir des mains, difficultés à l'écriture, troubles de la parole (saccadée et nasonnée).

c) - troubles pyramidaux : Babinski et Rossolimo, abolition ou exagération des réflexes ostéo-tendineux, hypertonie et clonus du pied.

d) - troubles musculaires : faiblesse et amyotrophie des membres inférieurs, confinant le malade au fauteuil roulant.

2 - Les troubles morphologiques par déformation squelettique : pied creux (pes cavus) et cyphoscoliose.

3 - Les autres troubles : troubles ophtalmologiques, diabète

4 - La paraclinique :

a) - augmentation du taux de l'acide aspartique dans le L C R - augmentation inconstante des pseudo-cholinestérases sériques.

b) - électromyogramme : dysfonctionnement du faisceau spinal antérieur.

5 - Anatomie pathologique : dégénérescence des cordons postérieurs de la moelle touchant les faisceaux spino-cérébelleux directs et les faisceaux pyramidaux cortico-spinaux croisés.

L'ATTEINTE CARDIAQUE

a) - Généralités :

Sa fréquence : cliniquement : 1/3 des cas, soit 30 %
électriquement : 90 % (Hewer 1969)

Mais tous les cas autopsiés comportent une atteinte cardiaque histologique.

Le sexe : prédominance masculine, alors que l'affection nerveuse touche les deux sexes de façon égale.

Le début : 4 à 5 ans après l'apparition des signes nerveux, soit vers l'âge de 12 ans en moyenne.

b) - La clinique :

1 - grande latence : souvent c'est une découverte d'examen systématique chez un porteur de maladie de Friedreich caractérisée.

2 - signes fonctionnels : dyspnée d'effort, palpitations, douleurs angineuses.

3 - Signes physiques : souffle mésosystolique, doux, au bord gauche sternal, variable, et galop protodiastolique.

4 - Signes radiologiques : cardiomégalie dans 50 % des cas, soit globale, soit une prépondérance ventriculaire gauche.

5 - Signes électriques :

a) - troubles du rythme : dans 1/3 des cas, comportant des extra-systoles, une fibrillation auriculaire ou un flutter, des crises de tachycardies paroxystiques supra ventriculaires, dans les formes évoluées.

b) - troubles de la repolarisation : ischémie-lésion sous-épicardique antéro-latérale. Fait remarquable, ces troubles sont très variables sur les tracés successifs, et le vectocardiogramme n'affirme pas une véritable ischémie puisque l'opposition des boucles de QRS et de T n'est pas du type coronarien.

c) - trouble de l'onde P : amplitude anormale de l'onde P en DII, non expliquée par les troubles respiratoires de la cyphoscoliose.

d) - hypertrophie ventriculaire, droite et gauche à égale fréquence, avec onde Q profonde et étroite en DII, DIII, VF, et V5 V6 V7, et déviation axiale droite assez souvent.

Bref c'est un tracé qui évoque souvent une affection cérébro-méningée (troubles du rythme, troubles de la repolarisation, forte amplitude de P en DIII) ou une ischémie-lésion sous-épicardique variable non de nature coronarienne.

6 - Le cathétérisme :

a) - hauteurs de pression : le capillaire pulmonaire est toujours à la limite supérieure de la normale, et l'artère pulmonaire est normale. Par

contre la pression télédiastolique ventriculaire est toujours élevée : à droite à 10 mm Hg en moyenne, 15 à gauche, traduisant donc un remplissage ventriculaire mal aisé. Un gradient intraventriculaire est souvent objectivé : présence donc d'un obstacle intraventriculaire à l'éjection.

b) - morphologie des courbes : le capillaire pulmonaire et l'oreillette gauche évoque une insuffisance mitrale, et au retrait l'existence de 2 régimes de pression intraventriculaire dès l'état basal ou sous Isuprel suggère la présence d'une hypertrophie septale.

c) - le débit cardiaque est conservé mais lorsque l'atteinte musculaire s'aggrave il va diminuer.

d) - le débit circulatoire de l'avant-bras et de la jambe diminue, et n'augmente pas lors de l'effort, ce qui explique que dans un certain nombre de cas les malades se plaignent d'extrémités froides et cyanosées.

e) - l'angiographie visualise : une insuffisance mitrale et une sténose médioventriculaire soit droite soit gauche, ou parfois un aspect parfaitement normal des cavités cardiaques.

Bref, le cathétérisme évoque soit une MCO soit une myocardiopathie non obstructive.

7 - Le mécanogramme objective également soit un MCO soit un aspect normal.

c) - L'anatomie pathologique :

A - Macroscopiquement :

un gros coeur global, et le poids moyen est de 450 grammes avec limites à 250 et 750 grammes. Deux aspects, soit hypertrophie-dilatation des quatre cavités, soit hypertrophie asymétrique biventriculaire le plus souvent, Les valves et les coronaires sont normales.

B - Microscopiquement :

- hypertrophie des fibres myocardiques avec gros noyaux, diminution de la striation, dégénérescence graisseuse ou infiltration pigmentaire.

- fibrose extensive diffuse

- pas d'infiltration inflammatoire

- atteinte des artérioles et des artères coronaires de petit calibre avec épaississement de l'intima et hypertrophie de la média, oblitérant ainsi plus ou moins complètement leur lumière.

d) - L'évolution :

Elle est sévère, car la mort survient entre 20 et 30 ans, soit environ une dizaine d'années après l'installation des signes cardiaques :

- par défaillance cardiaque dans 56 % des cas (Hewer 1969)

- par infarctus du myocarde avec troubles du rythme ou embolie (Soulié)

- parfois dans un tableau particulier évoquant un infarctus mésentérique avec douleur abdominale, vomissements incoercibles et collapsus.

e) - La génétique :

Le mode de transmission n'est pas encore clairement défini, mais il s'évère être une transmission autosomique :

- dominante à pénétrance variable dans un certain nombre de cas,

- récessive à pénétrance complète dans d'autres (seuls les homozygotes seraient alors atteints du tableau complet).

Les cas isolés sont le fait d'une mutation dominante vraisemblablement.

f) - Physio-pathologie :

Les troubles ECG de la maladie de Friedreich rappellent ceux observés au cours des syndromes hémorragiques méningés, ce qui amène certains auteurs à incriminer l'atteinte du système nerveux central agissant à distance.

Les protocoles anatomiques trouvent des lésions artérielles coronaires de petit calibre, ce qui suggère la responsabilité de l'ischémie coronarienne dans la genèse de la dégénérescence myocardique. Mais Hewer qui effectue une étude statistique en comptant les artérioles lésées de cette façon n'en trouve que 9 % du total, hors de proportion donc avec la fibrose, et cette hypothèse ischémique est écartée.

g) - Pathogénie :

Elle reste encore inconnue malgré un grand nombre d'hypothèses :

1 - Théorie neurogène : le trouble primitif serait celui du système nerveux végétatif et l'affection nerveuse induirait les troubles de la fonction myocardique, puis secondairement les altérations anatomiques du coeur qui sont à l'origine des troubles du rythme et des troubles ischémiques.

2 - Théorie myogène admettant que le myocarde fait partie du système musculaire en général, donc sa pathologie est celle du muscle en général. Cependant dans la pratique si le myocarde est touché dans la maladie de Friedreich,

les muscles squelettiques n'y sont pas touchés. De plus, les troubles électri- dans la maladie de Friedreich ne sont pas de même nature que ceux des myopathies.

3 - Théorie coronarienne : suggérée par les troubles électriques et par la constatation de l'oblitération d'un certain nombre de petites artères coronaires. Comme on l'a vu, Hewer a démontré que le nombre de ces artères obstruées est trop faible pour expliquer la fibrose extensive constatée. Par ailleurs les gros troncs coronaires sont tous perméables.

4 - Théorie toxique (Russel 1946; Schilero et Antzig 1952) qui pense que le système nerveux et le myocarde sont imprégnés par un même toxique de nature inconnue.

5 - Théorie génétique (Thoren 1964): l'atteinte cardiaque et l'atteinte nerveuse seraient sous la dépendance de deux gênes liés, gouvernant chacun un système enzymatique.

6 - Théorie biochimique : un trouble de la chimie moléculaire, au niveau cellulaire serait à la base de la maladie de Friedreich. De nombreuses études biochimiques et histologiques n'ont pas encore abouti, mais on retient quelques constatations : augmentation du taux de l'acide aspartique dans le L C R parallèle à sa diminution au niveau de la moelle, augmentation des pseudo-cholinestérases sériques.

LES MYOPATHIES

Les complications cardiaques des myopathies sont connues depuis fort longtemps : 1838 Coste et Gioja faisaient état de la possibilité d'une atteinte cardiaque dans les myopathies, 1883 Berger et Ross décrivaient un cas de maladie de Duchenne de Boulogne où il existait une atrophie cardiaque. Et actuellement il est admis que l'atteinte cardiaque est quasi constante dans les myopathies, toutefois selon le type de myopathie. D'où la nécessité de classer les myopathies :

A - Myopathies sans myotonie : dystrophies musculaires progressives

1 - maladie de Duchenne de Boulogne : myopathie pseudo-hypertrophique juvénile.

2 - myopathie diffuse à évolution lente.

3 - maladie de Landouzy-Déjerine : forme facio-scapulo-humérale.

B - Myopathies avec myotonie : maladie de Steinert.

I - DYSTROPHIES MUSCULAIRES PROGRESSIVES

- Rappel clinique :

Nous empruntons à Himbert le tableau récapitulatif suivant, puisqu'il n'est pas de notre propos d'étudier en détail la clinique des manifestations générales et musculaires des myopathies :

	M. de Duchenne	Forme diffuse	M. de Landouzy
Début	enfance	adolescence	adulte
Sexe	masculin	les 2 sexes	les 2 sexes
Topographie	racine des membres	multiples	visage, épaule, memb. sup.
Génétique	récessif lié au sexe	inconnu, variable	dominant
Aldolasémie Créatinine phospho-kinasémie	très élevées	normales ou peu élevées	normales ou peu élevées
Evolution	rapide	lente	très lente

L'ATTEINTE CARDIAQUE

Fréquence : 50 à 80 % des myopathies. Mais dans le cadre des dystrophies musculaires, la fréquence de l'atteinte varie selon la forme : elle est plus élevée dans la maladie de Duchenne que dans les autres formes. Le début : en règle générale il est tardif, longtemps après le diagnostic de la myopathie, mais on a signalé des manifestations précoces, dès l'âge de 6 ans et dans certains cas l'atteinte cardiaque peut même précéder la myopathie et en est révélatrice.

1 - La clinique : Trois éventualités : soit la latente clinique, soit un trouble du rythme décelable à l'auscultation, soit une insuffisance cardiaque.

a) - l'augmentation du volume cardiaque est fréquente : 1/3 des cas mais elle est isolée : aucun signe fonctionnel et pas de souffle à l'auscultation.

b) - troubles du rythme : tachycardie permanente ou paroxystique, pouls instable, tachyarythmie avec syncope.

c) - Insuffisance cardiaque : très rare et très tardive, elle évolue progressivement, d'abord avec des signes auscultatoires : galop, souffle systolique, tachycardie sinusale ou autres troubles du rythme et gros coeur, puis c'est l'insuffisance cardiaque globale sans caractère particulier. On peut discuter le rôle favorisant de certains facteurs : déformation thoracique, paralysie respiratoire, malformation congénitale ou acquise associée. Le caractère tardif de l'apparition de l'insuffisance cardiaque peut être expliqué par le fait que les malades sont en général grabataires avant ce stade, confinés donc au lit et n'extériorisent pas les signes. La mort subite peut survenir au cours de l'insuffisance cardiaque, mais également une complication inter-

currente ou une cachexie progressive peuvent précipiter le terme de la maladie.

2 - L'ECG : c'est la plus fréquente des manifestations cardiaques : 80 à 90 % (Perloff 1966) et c'est aussi la plus précoce, surtout dans la forme la plus grave qui est la maladie de Duchenne.

a) - Augmentation de l'amplitude de R dans les dérivations standards et surtout sur les précordiales droites et gauches : 59 %.

La grande onde R en V1 est caractéristique, avec un rapport R/S en V1 supérieur à 1 ou avec un aspect rSR' de surcharge diastolique ventriculaire droite. Ce fort voltage fait diagnostiquer une HVD ou une HVG ou plus souvent une hypertrophie biventriculaire.

b) - Les ondes Q de pseudo-nécrose : profondeur anormale de Q mais sans les caractères de la nécrose puisque très étroite (ne dépassant pas 0,2 seconde), et ne s'accompagnant pas de l'inversion de l'onde T. De topographie antéro-latérale souvent ces ondes Q pathologiques sont suivies d'une forte onde R, très caractéristique donc.

c) - troubles de la repolarisation : inversion ou aplatissement de T, singulier du fait qu'il n'y a aucun rapport avec le complexe QRS de la même dérivation, de sorte qu'on ne peut lui attribuer une explication par l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche ou une ischémie myocardique. Les troubles de la repolarisation sont peu fréquents : 15 % et encore moins dans la maladie de Duchenne où au maximum d'altération de QRS correspond un minimum d'altération de la repolarisation : 2 %, alors que dans les formes diffuses ils sont de 33 %.

d) - troubles du rythme : très rares, de même que les troubles de conduction.

e) - troubles de l'onde P très singuliers avec une onde P large, crochetée et positive (Weisenfeld et Messinger 1952).

3 - L'hémodynamique : le cathétérisme est peu étudié dans les dystrophies musculaires progressives en raison de la sensibilité excessive de ces malades à l'arythmie cardiaque au cours des manipulations. Lorsqu'il est fait, les signes recueillis sont ceux d'une insuffisance cardiaque latente ou patente : élévation de la pression capillaire pulmonaire et de la pression télédiastolique ventriculaire droite et gauche. L'élévation secondaire de la pression artérielle pulmonaire peut se voir mais les résistances pulmonaires sont toujours normales. Le débit et l'index cardiaques sont normaux ou même contradictoirement élevés, mais lorsque l'insuffisance cardiaque est patente, ils s'abaissent. Cette augmentation de l'index cardiaque est due à l'augmentation du temps de circulation musculaire mesurée à l'avant bras ou à la jambe (Demos 1961). La grande latence de l'insuffisance cardiaque est à rechercher systématiquement, notamment à l'aide de l'épreuve d'effort, car ces malades sont équilibrés par leur immobilisation et leurs besoins sont abaissés du fait de leur atrophie mus-

culaire. L'angiographie, si elle est pratiquée, ne montre que la dilatation des cavités cardiaques.

4 - L'anatomie pathologique :

a) - Macroscopiquement : le coeur peut être gros, mais il n'y a pas d'hypertrophie car le poids du coeur est normal (140 à 300 grammes). Le myocarde est pâle, mou, friable, et parsemé de zones cicatricielles fibreuses ou envahi par des travées graisseuses, à l'ouverture toutes les cavités sont dilatées sans hypertrophie des parois qui restent minces.

b) - Histologiquement :

- hypertrophie avec atrophie secondaire des fibres myocardiques comme le témoigne l'augmentation des myofibrilles avec multiplication des noyaux sur les tranches de coupes transversales. Il n'y a pas d'altération de la striation longitudinale.

- dégénérescence cellulaire variable avec vacuolisation cytoplasmique ou présence de granulations, gonflement ou fluidification,hyalinisation enfin. Les fibres sont mutilées et fragmentées, les noyaux boursoufflés, déformés ou pycnotiques.

- fibrose interstitielle cicatricielle avec infiltrats cellulaires fibroblastiques ou fibrocytaires.

- dégénérescence graisseuse dissociant les fibres

- pas de lésions vasculaires, mais hypoplasie de l'aorte dans certains cas.

Au total, "les complications cardiaques des myopathies sont relativement fréquentes, mais elles se limitent le plus souvent à des modifications radiologiques et électriques. Les manifestations cliniques patentes sont en effet beaucoup plus rares et surviennent en général au stade tardif grabataire, et en définitive ne modifient guère le cours inexorable de la maladie "(Verneyre 1969). "Les signes électriques sont de très loin les plus fréquents et les plus intéressants des signes cardiaques détectés chez les myopathes. Et chaque variété de myopathie comporte des altérations électriques assez différentes, suffisamment caractéristiques pour autoriser dans beaucoup de cas, à partir des seuls tracés, le diagnostic du type de la maladie" (Himbert 1970).

Quant à l'étiopathogénie de l'atteinte cardiaque, il semble que les troubles cardiaques des myopathies sont bien la localisation sur le myocarde du même processus pathologique touchant le muscle squelettique. Car les lésions histologiques des muscles squelettiques dans ces cas comportent des altérations dégénératives analogues à celles du niveau du myocarde (Fanjoux 1957 et 1962). Et cliniquement les troubles cardiaques se voient essentiellement dans les formes graves et évolutives des myopathies (type Duchenne), alors qu'ils sont plus rares dans les formes à évolution lente. Inversement on

ne peut considérer cette myocardiopathie comme faisant partie d'un trouble général de tout le système musculaire, car une étude systématique de l'électromyogramme entreprise récemment sur les myocardiopathies primitives ne permet pas d'établir de lien précis entre la myopathie et la myocardiopathie. Toutefois les relations étroites entre la myocardiopathie et la myopathie dans certains cas incitent à des recherches sur le muscle strié périphérique plus accessible pour tenter de mieux comprendre l'origine des gros coeurs primitifs ou des insuffisances cardiaques primitives.

II - LA MALADIE DE STEINERT

- Définition :

Affection généralisée d'installation progressive touchant le muscle strié selon une distribution caractéristique et associant atrophie et myotonie mais touchant également les autres organes donnant une cataracte, une calvitie frontale, une atrophie gonadique et une diminution du métabolisme de base. Elle peut être héréditaire.

- Historique :

1890 : Deleage distinguait un cas de myotonie atrophique comme une entité clinique à part entière.

1902 : Rossolimo rapportait la myotonie à l'atrophie musculaire,

1909 : Batten et Gibb d'une part, et Steinert d'autre part, isolèrent la maladie du groupe des myotonies et en fixèrent définitivement les caractères cliniques.

1911 : Griffith attira l'attention sur l'atteinte cardiaque,

A partir de 1950 avec De Wind et Jones de grandes statistiques attestent la grande fréquence des troubles électriques dans la maladie.

- Rappel clinique :

Généralités : maladie rare mais loin d'être exceptionnelle si on considère les formes frustes qu'on peut détecter actuellement avec l'électromyogramme. L'âge de survenue se situe entre 15 ans et la 6e décennie avec en moyenne 30 à 40 ans. Le caractère familial n'est pas constant, et chez les collatéraux la maladie peut ne se manifester que partiellement par des troubles endocriniens ou une cataracte bilatérale.

1 - La découverte se fait dans deux circonstances :

- existence de signes fonctionnels : faiblesse au niveau des mains et le patient ne peut manipuler des poids lourds et lâche l'objet qu'il tient, difficulté de desserrer la main lors d'une poignée de main (décrite alors comme

"main d'accapareur"), faiblesse au niveau des jambes entraînant des chutes faciles ou une fatigabilité anormale à la marche.

- découverte par les ophtalmologistes d'une cataracte bilatérale spécifique et précoce à l'occasion d'une baisse de l'acuité visuelle.

2 - Allure évolutive : 3 phases :

a) - installation lente, insidieuse, et progressive : entre 15 et 40 ans

b) - Phase d'état : associant troubles morphologiques évidents à la face et aux extrémités des membres, aux troubles cardio-vasculaires qui apparaissent dans un deuxième temps, plusieurs années après l'évidence des symptômes musculaires.

c) - Extension et généralisation confinant le malade au fauteuil roulant d'abord puis le rendant complètement grabataire si le terme n'est pas hâté par une mort subite du fait des troubles de conduction très fréquents dans cette maladie.

3 - Le tableau clinique :

a) - troubles morphologiques et atteinte musculaire :

- faciès caractéristique "steinertien" avec atrophie des muscles de l'étage inférieur de la face donnant un visage allongé, inexpressif, figé, sans rides sur le front, arcades zygomatiques saillantes et fosses temporales creusées, fentes palpébrales élargies mais occlusion incomplète des paupières et lèvres éversées, arrondies. A ces troubles s'ajoutent des modifications de la voix qui est de sonorité faible et de timbre élevée due à une mauvaise contraction des cordes vocales vue au laryngoscope.

- atrophie musculaire distale, touchant les avant-bras et les mains et surtout aux jambes avec atrophie de la loge antéro-externe qui donne un steppage et une fatigabilité extrême à la marche.

b) - La myotonie : c'est le signe le plus constant si on le cherche. Elle siège dans les mêmes territoires que l'amyotrophie et précède en général l'apparition de cette dernière. La percussion de l'éminence thénar entraîne la formation d'une boule myotonique et l'adduction lente du pouce. La main d'accapareur est une traduction de la myotonie car la décontraction est lente et malaisée. Cette myotonie est exagérée par le froid et s'associe à une réduction de la force musculaire pouvant aller jusqu'à la parésie (objectivée par la méthode du "testing"). Enfin le syndrome électromyographique objective des salves myotoniques typiques avec post-potentiel de repos, des potentiels brefs et à tendance déchiquetée lors d'une contraction active, enfin des activités spontanées évoquant des potentiels répétitifs multiples, toujours d'aspect déchiqueté et d'amplitude non constante. Le tout évoquant une atteinte myogène à type de myotonie.

c) - Les autres atteintes :

- cataracte bilatérale pathognomonique par ses caractères : type coronaire avec reflet polychrome, précoce et constante.

- calvitie fronto-pariétale précoce et étendue pouvant atteindre la femme.

- chute de toutes les dents,

- insuffisance gonadique, insuffisance thyroïdienne, insuffisance hypophysaire et diabète sucré.

- thorax en carène, cypho-scoliose et hyper-ostose crânienne diffuse

- débilité mentale

- troubles neuro-végétatifs avec acrocyanose ou érythromégalgie et acroparesthésie, hypersécrétion salivaire, sudorale ou lacrymale.

L'ATTEINTE CARDIAQUE

- Généralités :

Elle est tardive, mais dans certains cas elle peut précéder la myopathie. L'atteinte cardiaque au cours d'une maladie de Steinert a une signification pronostique péjorative et rend ces malades extrêmement sensibles aux interventions les plus minimes, voire une anesthésie qui peuvent induire une syncope mortelle. L'ancienneté ou la sévérité de la maladie musculaire n'est pas déterminante dans la présence de l'atteinte cardiaque, car certains cas comportent déjà une arythmie alors que l'atteinte neuro-musculaire n'est encore que modérée, cependant que d'autres sont déjà au stade avancé de la maladie et ne présentent pas de manifestations cardiaques. L'ECG est le plus fidèle indicateur de l'atteinte cardiaque.

- Clinique :

1 - Les signes fonctionnels: dyspnée d'effort, lipothymie, palpitations et douleurs thoraciques.

2 - Les signes physiques : bradycardie, tension artérielle souvent abaissée, assourdissement des bruits du coeur, souffle systolique.

3 - La radio : cardiomégalie minime ou coeur de volume normal. Cependant la scopie décèle une hypocinétique diaphragmatique.

- Le syndrome électrique :

1 - La bradycardie inférieure à 60 est fréquente 20 %

Les autres troubles du rythme sont beaucoup plus rares : fibrillation auriculaire, flutter et exceptionnellement tachycardie supra-ventriculaire.

2 - Les troubles de la conduction sont les plus fréquentes : 70 % et comportent par ordre de fréquence :

- le PR long (non modifié par l'atropine) : 69 % De Wind, 71 % Evans-Fish.

- les blocs de branche: essentiellement la branche gauche : 25 % (de Wind).

La déviation axiale gauche est rapportée comme très fréquente et peut être rapporté à un hémi-bloc antérieur gauche. La connaissance de cette anomalie a été l'origine de la découverte de la maladie de Steinert chez un enfant de deux ans (Payne et Greenfield 1963).

3 - L'aplatissement de l'onde P dans toutes les dérivations est assez caractéristique, plus particulièrement sur les précordiales : 50 %(Fanjoux)

4 - L'élargissement de QRS a plus de 0,10 seconde est un critère d'évolutivité. L'onde Q de pseudo-nécrose est rarissime, contrairement à la maladie de Duchenne où elle représente 60 % des anomalies électriques.

5 - Les troubles de la repolarisation sont exceptionnels et surtout représentés par un sus décalage de ST ou un ST oblique, tandis que les T négatifs peuvent traduire une ischémie responsable de la douleur cardiaque.

Ainsi par ordre de fréquence on a au premier plan les troubles de conduction, puis l'aplatissement de P et enfin la bradycardie. Plus intéressantes sont l'évolutivité de ces signes et leur variabilité.

- à l'effort, au lieu de reccourcir le PR, les steinertiens l'allongent, ceci constitue un test significatif de diagnostic (Gfeller). De même un bloc de branche gauche peut se révéler à l'effort. Cependant il a été observé un cas de mort subite au cours d'un effort violent chez un steinertien avec bradycardie et bloc gauche, ce qui restreint l'indication de l'épreuve d'effort aux seuls cas où l'ECG est normal à l'état basal.

- évolutivité : au fil des années les blocs intermittents deviennent permanents, les complexes rapides s'élargissent, des blocs incomplets se complètent et les crises d'Adam-Stockes peuvent nécessiter un pace-maker.

- Le cathétérisme :

Peu pratiqué en raison de l'extrême fragilité de ces malades, on compte environ une dizaine de malades dans la littérature qui subissent le cathétérisme droit:

- élévation des pressions artérielles pulmonaire et ventriculaire droite, avec parfois élévation du capillaire pulmonaire.

- chute de l'index cardiaque (entre 2,1 et 2,4 l/mn/m2)

- désaturation artérielle (entre 72 et 93 %) liée à une hypoventilation alvéolaire probablement.

- Anatomie pathologique :

L'histologie trouve des aspects variables et difficiles d'interprétation :

- dégénérescence des fibres myocardiques avec taille variable, atrophie, hypertrophie ou même nécrose, fragmentation et vacuolisation, noyaux hypertrophiés et rectangulaires,

- fibrose interstitielle dissociant les fibres myocardiques et,

- infiltration graisseuse (Gfeller 1963)

- quelques foyers lymphocytaires et oedème interstitiel.

Le muscle strié est atteint de façon non spécifique avec atrophie et diminution de la striation transversale et espacement des myofibrilles par augmentation du sarcoplasme, multiplication des noyaux, hyperplasie du tissu conjonctif interstitiel.

- La génétique :

Le mode de transmission est autosomal dominant, avec pénétrance variable et expressivité variable (Chaco 1969).

- Etio pathogénie :

Un trouble de la transmission synaptique neuro-musculaire est évoqué devant plusieurs faits expérimentaux : l'administration d'acétyl-choline provoque un aplatissement des ondes P et l'apparition d'un bloc partiel ou même complet chez le chien (North, Essex et Barnes 1939), la stimulation permanente du pneumogastrique ou du sympathique provoque des troubles myocardiques histologiquement (Von Bondorff 1939).

Hyman en 1928 constatait également qu'un empoisonnement muscarinique entraînait des troubles électriques à type de bloc de branches et d'extrasystoles avec des images histologiques de dégénérescence myocardique. Ces faits suggèrent donc soit une innondation d'acétyl choline, soit une insuffisance de cholinestérase au niveau de la synapse neuro-myocardique, aussi bien qu'au niveau de la plaque motrice du muscle strié chez le steinertien.

L'efficacité de la quinine proposée comme traitement dans la maladie de Steinert peut évoquer par ailleurs un trouble métabolique plus ou moins influencé par la quinine.

MALADIE DE REFSUM

- Définition :

Affection neurologique de nature héréditaire caractérisée par une atteinte périphérique du type névrite hypertrophique à prédominance distale, associée à une rétinite pigmentaire et un syndrome cérébelleux. L'intérêt de l'affection est son association éventuelle avec une atteinte cardiaque.

- Historique :

1939 : Thiebaut, Lemoyne et Guillaumat décrivaient 2 cas de syndrome otoneuro-oculistique congénital avec rétinite pigmentaire, paralysie amyotrophique des membres inférieurs, hypoacousie, syndactylie des orteils et kystes intra-oculaires. Ces cas demeuraient non classés faute de cadre nosologique bien défini.

1945, Refsum à Oslo a défini l'hérédo-ataxia héméralopis polyneuritiformis, caractérisée par les mêmes signes avec en plus une ataxie et des troubles cérébelleux, une dissociation albumino-cytologique du L C R et des altérations de l'ECG, et ceci chez plusieurs membres d'une même famille.

1963 : découverte par Klenk et Kahlke d'un acide gras, l'acide phytanique, en excès dans le sang et dans les tissus, conduisant à définir la maladie comme une phacomatose.

- Rappel clinique :

Généralités : Rare, car on n'a connu que 40 cas environ d'après Ribadeau en 1969. La distribution est à égalité selon le sexe, et l'âge de survenue se situe entre 5 et 40 ans, en moyenne dans la 2e ou 3e décennie.

Allure évolutive :

a) - début dans l'enfance avec troubles oculaires

b) - phase d'état pendant l'adolescence avec apparition des troubles neurologiques,

c) - aggravation dans la 3e décennie avec surdité et signes cardiaques qui peuvent être à l'origine de mort subite.

Clinique :

1 - les signes oculaires sont souvent des signes d'appel :

- la rétinite pigmentaire est à l'origine de l'héméralopie (abolition de la vision crépusculaire) et d'un scotome (réduction du champ visuel, d'abord en croissant puis annulaire de façon concentrique). Au fond d'oeil, atrophie rétinienne, touchant l'épithélium pigmentaire donnant une rétine pâle, décolo-

rée, laissant transparaître les vaisseaux choroïdiens qui sont grêles, avec des dépôts pigmentaires noirâtres, irréguliers, ramifiés et périvasculaires, donnant l'aspect de pseudo-ostéocytes. L'électrorétinographie constate l'absence de réponse des cônes et des bâtonnets, alors que la courbe adaptométrique montre une élévation du seuil brut lumineux, signe prémonitoire d'une dégénérescence rétinienne.

- la cataracte bilatérale, le myosis et la parésie de la latéralité sont des constatations moins constantes, ainsi que la lenteur du réflexe photo-moteur.

2 - La polynévrite : c'est une névrite hypertrophique à prédominance distale et symétrique.

- dysesthésie des membres inférieurs,

- parésie ou paralysie de la loge antéro-externe de la jambe, donnant une marche difficile et un steppage (paralysie flasque) évolution extensive vers les membres supérieurs,

- amyotrophie modérée type neurogène, donnant des membres graciles,
- abolition des réflexes ostéo-tendineux,

- troubles de la sensibilité profonde (position des orteils, diapason).
- hypertrophie des troncs nerveux, palpable.

3 - L'ataxie cérébelleuse : démarche ébrieuse, tremblement intentionnel, asynergie et dysmétrie des mouvements, élargissement du polygone de sustentation.

4 - Les autres signes :

- surdité centrale bilatérale, anosmie, ichtyose, modifications squelettiques (dysplasie épiphysaire aux épaules, coudes, genoux, pied creux et cyphoscoliose). L'intellect n'est pas touché, mais on trouve des anomalies EEG dans 20 % des cas.

- dissociation albumino-cytologique avec hyper albuminorachie

- à l'électrophorèse des protéines un bloc bêta-gamma

- la chromatographie en phase gazeuse des lipides sériques et urinaires montre un pic pathognomonique de l'acide phytanique entre les acides palmitoléique et stéarique.

- L'ATTEINTE CARDIAQUE

Elle n'est ni constante ni importante et consiste essentiellement en des perturbations de l'EEG, dans 50 % des cas. La myocardiopathie se

manifeste en général tardivement par une insuffisance cardiaque congestive souvent terminale.

Les troubles électriques sont à rapprocher de ceux de la maladie de Friedreich puisqu'ils réalisent essentiellement une ischémie myocardique avec inversion de T dans les précordiales et aussi dans les dérivations postérieures, avec décalage de ST et allongement de QT. Une tachycardie est fréquemment citée ainsi que des troubles de la conduction avec PR long et élargissement de QRS.

Anatomiquement, les lésions cardiaques ne semblent pas constantes, parfois on peut noter une cardiomégalie à prédominance gauche (Gordon 1959) et histologiquement il y a une dégénérescence diffuse non spécifique.

- Génétique :

La transmission est du type autosomique récessive (Schott 1965) Il est à noter que la consanguinité est souvent un facteur favorisant. Seuls les homozygotes sont atteints cliniquement et biologiquement, les hétérozygotes sont porteurs sains, mais présentent quand même des stigmates biologiques.

- Etio pathogénie :

Depuis la découverte de l'acide phytanique, la maladie de Refsum est classée dans le cadre des affections dysmétaboliques avec surcharge, un bloc dans la dégradation de l'acide phytanique exogène favorisant son accumulation dans l'organisme. Cependant on n'est pas encore en mesure de préciser la nature et l'emplacement de ce bloc métabolique, s'agit-il d'un défaut de l'oméga-oxydase ? De plus on ne connaît pas la toxicité et le rôle de l'acide phytanique à l'origine des manifestations cliniques.

MALADIE DE FABRY

- Définition :

Affection dysmétabolique familiale caractérisée par une surcharge d'un sphingolipide au niveau de la plupart des organes et par une éruption cutanée d'angiokératomes.

- Historique :

1897 : Anderson publiait en Angleterre le premier cas avec signes cutanés et atteinte rénale. L'année suivante :

1898 : Fabry rapporta le deuxième cas qu'il dénomma "angiokeratoma corporis diffusum". En 1909, c'est Steinert qui rapportait le 3e cas, et

en 1912 le 4e cas noté par Madden alors en Egypte qui le montrait à Williams Osler et celui-ci déclarait n'avoir jamais vu de cas similaires.

1925 : Weicksel décrivait les lésions oculaires

1951 : Scriba trouvait un dépôt lipidique dans plusieurs organes (reins, vaisseaux, coeur, système nerveux).

1963 : Sweeley et Klionsky précisèrent la nature biochimique du lipide : la trihexosyl-céramide et la dihexosyl-céramide, deux sphingolipides.

1967 : Brady expliquait le mécanisme biochimique de la lésion : déficit enzymatique dans le métabolisme des glycolipides.

- Rappel clinique :

Généralités : maladie rare car méconnue. En 1970, Wolffe colligeait 149 cas dont 15 français. Elle touche le sexe masculin exclusivement. L'âge varie depuis la première enfance jusqu'à la 6e décennie, en moyenne entre 20 et 30 ans.

Allure évolutive :

a) - phase critique : débutant par un rash chez l'enfant avant 10 ans, puis les crises se succèdent pendant les deux premières décennies.

b) - phase quiescente : pendant la 3e décennie où se développe une insuffisance rénale progressive.

c) - phase de complications : 4 - 5e décennie avec complications cardiaques (thrombose coronaire, insuffisance cardiaque congestive), rénale (développement d'une hypertension artérielle) et vasculaires cérébrales (par l'HTA). La mort survient dans la 5e décennie, en moyenne vers 42 ans mais peut survenir entre 30 et 54 ans.

Le tableau clinique : très polymorphe et associe :

1) - des signes cutanés : angio-kératomes consistant en papules surélevés rouge foncé ou noirs, hémisphériques, de taille variant de ponctiforme à 4 mm de diamètre, kératosique parfois. De quelques dizaines à plusieurs milliers, ils sont disposés en nappes denses à l'abdomen, aux flancs, aux fesses, aux cuisses, aux organes génitaux, au périné et aux muqueuses (buccale et oculaire).

Parfois des varices ou des oedèmes des membres inférieurs accompagnent les signes cutanés.

2) - signes généraux : fièvre, calophobie (la chaleur déclenche des malaises, des céphalées, et des bouffées de chaleur, le malade préfère des repas froids).

3) - Manifestations douloureuses : c'est la grande crise algique et fébrile, pouvant conduire au suicide. Elles sont très diverses :

- acroparesthésies : sensation de brûlures profondes aux doigts et orteils, proche de l'érythromélalgie donc.

- myalgies,

- arthralgie diffuse, aux extrémités surtout.

Bref, un tableau pouvant évoquer un RAA ou une collagénose.

4) - signes oculaires : vus à la lampe à fente, des opacités cornéennes et des vaisseaux rétiniens tortueux et anévrysmaux sans oedème papillaire.

5) - signes rénaux :

- protéinurie transitoire durant les 2 premières décennies, permanente et accentuée par la suite,

- hyperazotémie croissante conduisant au coma azotémique

- présence de corps lipoïdes dans le culot de sédimentation

- HTA

- polyurie considérable avec diminution de la densité urinaire

6) - signes digestifs : diarrhée épisodique, régressive spontanément parfois simulant une rectocolite ulcéreuse,

7) - signes nerveux : accidents cérébro-méningés réversibles, rapidement,

8) - signes pulmonaires : hémoptysie, insuffisance respiratoire chronique par bloc alvéolo-capillaire,

9) - signes biologiques : dosages de glycolipides neutres sériques ou urinaires, chromatographie des lipides sur couches minces de silice révélant la trihexosyl et la dihexosyl-céramide.

- L'ATTEINTE CARDIAQUE

Elle est tardive et fait la gravité de l'affection puisqu'elle détermine son pronostic. Elle est constante anatomiquement car dans tous les cas autopsiés il y a lésion cardiaque.

Les tableaux présentés :

1 - une cardiomégalie globale avec ou sans souffle de dilatation cardiaque,

2 - une ischémie coronarienne avec angine de poitrine et troubles électriques de nécrose postéro-latérale le plus souvent, assez inhabituelle car survenant chez un sujet jeune.

3 - une insuffisance cardiaque congestive, mais qui n'est pas responsable cependant des oedèmes qui préexistent déjà.

4 - le syndrome électrique :

- troubles de la repolarisation : avec sous-décalage diffus de ST

- troubles de la conduction : PR court, bloc sino-auriculaire, BAV nécessitant la pose d'un pace maker (Wolffe) et un bloc de branche droite incomplet avec aspect RR' en V1

- troubles du rythme : fibrillation auriculaire, extra-systoles, bradycardie sinusale à 35.

- hypertrophie ventriculaire, gauche le plus souvent, avec hypertrophie septale (Q profondes et fines en V5 et V6).

- Anatomie pathologique :

La cardiomégalie est constante et peut être considérable (800 g. pour Ferrans 1969). Par hypertrophie et dilatation des deux ventricules.

Histologiquement, hypertrophie des fibres myocardiques associée à des lésions de surcharge : vacuolisation et dépôt d'une substance biréfringente lipidique déplaçant les myofibrilles vers la périphérie. Au microscope électronique, ces dépôts sont des granules lamellaires d'aspect "myélinique" qu'on voit d'ailleurs dans d'autres affections de surcharge lipidique (Niemann- Pick Refsum...). Les coronaires sont le siège de dépôts également, les fibres lisses de leur média sont le siège d'une vacuolisation extensive. Enfin la fibrose est présente parmi les foyers de nécrose localisés.

- Génétique :

La transmission est liée au chromosome X et est du type récessif, à pénétrance variable. Seul l'homme est atteint, la femme, vectrice, peut cependant présenter des manifestations frustes. Le gêne responsable n'est pas localisé et on ignore si c'est un gène de structure ou si c'est un gène régulateur.

- Etio pathogénie :

On sait maintenant que la lésion causale est un déficit enzymatique dans le cycle du métabolisme des glycolipides qui entraîne l'absence de dégradation de la tri et la dihexosyl-céramide, qui vont surcharger tous les tissus de l'organisme, en particulier le myocarde. Cependant cette anomalie

enzymatique (déficit de la céramide tri et di hexosidase) n'explique pas pourquoi dans cette affection l'atteinte du myocarde et des fibres musculaires lisses est si sévère alors que dans les autres lipidoses elle ne l'est pas.

En résumé, loin d'être une simple curiosité dermatologique, la maladie de Fabry qui résulte d'une erreur de codage génétique entraînant une perturbation de la synthèse enzymatique nécessaire dans le cycle des lipides nous offre un exemple de maladie moléculaire dont la connaissance ouvre les portes sur une possibilité thérapeutique (de substitution vraisemblablement) et nous éclaire peut être sur le chemin de la recherche étio-pathogénique des myocardiopathies familiales ?

LENTIGINOSE

- Définition :

Affection dermatologique caractérisée par des taches cutanées mélaniques ou lentigo. Son intérêt réside dans sa fréquente association avec d'autres manifestations squelettique, oculaire, neurologique et surtout cardio-vasculaire.

- Historique :

1962 : Moynahan rapporte 3 cas

1966 : Walter avec la 2e publication remarque alors son caractère familial.

1972 : Pernot et collaborateurs colligent environ 20 cas mondiaux.

- Rappel clinique :

1 - les signes cutanés : les lentigines sont des taches pigmentées, symétriques, parsemées sur le tronc et les membres, et à la face aussi, de plus en plus foncées avec l'âge et de plus en plus nombreuses, dont la taille varie de 1 mm à 1 cm.

2 - Les autres signes :

a) - insuffisance psycho-somatique : nanisme statural, retard mental, infantilisme, tendance à la comitialité,

b) - insuffisance gonadique : retard pubertaire, hypospadia et cryptorchidie chez le garçon, absence ou atrophie ovarienne chez la fille.

- L'évolution :

Elle est conditionnée par l'atteinte cardiaque, car les troubles conductifs étant prédominants, on peut noter l'existence de morts subites.

- L'ATTEINTE CARDIAQUE :

Ce sont essentiellement les troubles électriques et les malformations sténosantes.

1 - Le tableau clinique : simule une sténose pulmonaire ou une myocardiopathie obstructive, mais biventriculaire essentiellement, qui donne à l'auscultation un souffle d'éjection dans la plupart des cas. L'association de taches cutanées et petite taille commande la recherche systématique d'une MCO (Mc Millan 1969).

2 - le syndrome électrique :

- troubles de conduction concernant les branches du faisceau de His: les plus fréquents sont les hémiblocs antérieurs gauches donnant une déviation axiale gauche, viennent ensuite le bibloc (bloc droit axe gauche), enfin, les hémiblocs postérieurs gauches. Le PR long se voit également et le BAV complet peut être à l'origine d'une mort subite.

- hypertrophie ventriculaire souvent biventriculaire, et liée à la malformation sténosante sous jacente.

- troubles du rythme : tachycardie paroxystique ou bloc sino-auriculaire.

- Etio pathogénie :

1 - théorie embryologique : une perturbation du développement des crêtes neurales peut conduire à une anomalie de leurs dérivés qui sont ici les mélanocytes et les neurones sympathiques. D'où l'association de taches mélaniques et de myocardiopathie obstructive qui ne sont que la traduction clinique et anatomique de la pathologie des mélanocytes et des filets sympathiques béta adrénergiques cardiaques.

D'autre part, des troubles du métabolisme des pigments et des catécholamines et de la dopamine peuvent perturber le développement génital ainsi que le développement du système nerveux central, entraînant les troubles associés de la lentiginose.

2 - Théorie biochimique : les substances mélaniques et les catécholamines ont à peu près la même nature chimique, ce qui fait supposer une éventuelle perturbation du métabolisme de ces substances au niveau de leur partie commune (défaut enzymatique ?).

COMMENTAIRES

Evans qui espérait qu'en détachant la cardiomégalie familiale du vaste cadre des myocardiopathies idiopathiques, on pouvait cerner une entité nosologique en rapport avec une cause précise commandée par une anomalie génétique.

La multiplication des observations familiales de myocardiopathies idiopathiques n'a pas permis, hélas, de rester dans le même cadre précis et délimité de départ. Les myocardiopathies familiales se présentent en effet sous des aspects cliniques, anatomiques et même physiopathologiques identiques aux formes sporadiques, avec évidemment des traits particuliers liés au caractère familial. La recherche étiopathogénique de ce fait n'a pu avancer plus loin que dans le domaine plus général des myocardiopathies primitives. Toutefois les études orientées dans cette direction n'ont pas été stériles, au contraire, puisque ce lien familial a permis d'apporter des arguments majeurs en ce qui concerne la révision nécessaire du concept nosologique de la myocardiopathie obstructive d'une part, et puisque, connaissant maintenant les traits précis des formes familiales, on peut savoir à quoi on doit s'attendre quand on se trouve devant une telle éventualité sur le plan pratique.

Il est observé que dans une même famille des formes obstructives coexistent avec des formes non obstructives congestives ou non, et qu'entre les deux tous les états intermédiaires sont possibles (Treger 1965, Nasser 1967, Rywlin 1969, Barold 1970). Une de nos observations, la famille K notamment illustre également cette idée, puisque l'une des patientes a une forme typique de l'obstruction à l'éjection tandis que l'autre ne révèle à l'intervention qu'une hypertrophie-dilatation énorme correspondant à la forme congestive des myocardiopathies primitives. Comme c'est la même tare génétique qui sous-tend ces diverses expressions cliniques, il est donc possible de cesser d'attribuer à la myocardiopathie un cadre nosologique bien défini par une cause particulière mais de la considérer comme une simple modalité évolutive, aspécifique et non déterminée par une cause bien définie. D'ailleurs les techniques récentes qui étudient la nature intime de la fibre myocardique et ses

altérations dans les formes obstructives et non obstructives des myocardiopathies primitives ont abouti à des aspects tout à fait semblables, et posent le problème de la parenté entre ces deux types d'affection (Grosgogeat 1972). Bien entendu ces considérations ne sont que théoriques et il faut se garder de modifier notre point de vue pratique concernant cette affection puisque l'obstruction à l'éjection lui confère une telle personnalité clinique, évolutive, anatomique et physio-pathologique qu'elle appelle une conduite tout à fait particulière au point de vue thérapeutique.

Quant aux traits particuliers imprimés à la myocardiopathie par le caractère familial, c'est avant tout la sévérité du pronostic, puisque sur 45 observations qui ont relaté 349 cas, il y a 110 morts subites, soit 31,5 % des cas. C'est aussi la découverte plus précoce de la maladie que permet l'enquête généalogique, et c'est l'électrocardiogramme qui semble être le moyen de détection le plus sensible de l'affection. Des tentatives de trouver des stigmates biologiques plus précoces encore que les manifestations électriques ne sont pas arrivés à des résultats escomptés (Kariv 1966). Et l'on ignore toujours le début réel de l'atteinte myocardique, puisque lorsqu'elles apparaissent, les manifestations fonctionnelles indiquent déjà le stade terminal ou presque. En effet, la syncope ou la douleur cardiaque, ou la conjonction des deux annoncent souvent l'issue fatale en 6 mois à 1 an, et ceci, indépendamment de la forme anatomo-physiopathologique, puisqu'on sait maintenant que dans le cadre des myocardiopathies familiales il existe quatre formes : l'hypertrophie-dilatation dite forme congestive, l'hypertrophie asymétrique ou forme obstructive, l'hypertrophie concentrique pure sans obstruction et la forme restrictive. Dans une même famille, toutes les combinaisons entre ces quatre formes sont possibles. Les formes restrictives qui sont relativement rares dans les cas sporadiques ne le sont pas tout à fait dans les formes familiales, et nombre de fois on a conduit à la péricardectomie des pseudo-syndromes de Pick (Beasley 1960, Boyd, 1965, Nieveen 1970). Les formes hypertrophiques pures se sont signalées également plus d'une fois comme responsables de tableaux trompeurs de sténose mitrale et ont conduit à la commissurotomie plusieurs patientes (Hollman 1960, Bishop 1962, Treger 1965, Boyd 1965, Rywlin 1969). La non compliance ventriculaire dans un cas, la gêne au fonctionnement mitral (ou tricuspidien) dans l'autre sont expliquées par une hypertrophie à l'excès de la paroi ventriculaire qui perturbe alors l'hémodynamique intra-cardiaque Quant à la fibrose, elle est signalée comme très souvent extensive, ce qui rend le ventricule rigide et inextensible.

La séméiologie des formes obstructives familiales est singulière :

- elle est découverte plus précocément : 27 ans en moyenne, contre 33 ans dans les formes sporadiques.

- la proportion de femmes y est plus élevée : 45 % contre 28 %

- plus grande fréquence des formes asymptomatiques

- plus grande fréquence des troubles de conduction : 33 % contre 11%,

- plus grande fréquence des déviations axiales droite ou indéterminée, 15 % contre 2 %,

- plus grande fréquence de formes sans gradient intra-ventriculaire au repos (Braunwald et Aygen 1963).

- le gradient intra-ventriculaire est en général plus faible : inférieure à 40 mm Hg.

- enfin une particularité :le gradient peut n'exister que dans le ventricule droit, sans toucher le ventricule gauche (Harley 1971).

La méthode anatomoclinique, brillante dans bien des domaines, est jusqu'ici défaillante en ce qui concerne les maladies primitives du myocarde car impuissante, ou insuffisante à mettre en évidence la lésion causale primaire. Deux raisons peuvent être envisagées : la première est qu'elle est trop tardive dans le cours d'une maladie qui lorsqu'elle est patente, n'est plus que l'expression aspécifique et banale de toute dégénérescence myocardique quelle qu'en soit la cause. La seconde est qu'elle porte sur un matériel nécropsique inévitablement dénaturé et non utilisable pour une détection histochimique adéquate. Cependant elle reste primordiale dans le diagnostic de la maladie puisque la certitude n'est acquise que lorsqu'aucune étiologie classique n'est retenue, et le dernier mot appartient toujours à l'anatomo-pathologiste. De plus,conjointement à l'histologie, l'étude anatomique permet de comprendre la pathogénie des manifestations cliniques, radiologiques et électriques et de donner à ces dernières une signification pronostique valable.

Les techniques d'exploration cardio-vasculaire, mécaniques externes ou hémodynamiques, dont le recours est indispensable dans le diagnostic différentiel et étiologique d'exclusion (en éliminant toutes les causes habituelles des atteintes myocardiques) vont être la base d'une compréhension plus grande des mécanismes physio-pathologiques conduisant à la défaillance du myocarde d'une façon si inéluctable. Tous les paramètres,qu'ils proviennent des techniques d'enregistrement externe ou d'enregistrement sanglant, ou qu'ils proviennent de calculs par ordinateur à partir des images angiocardiographiques biplanes, concourent à définir deux faits :

a) - la chute de la fonction contractile du myocarde

b) - la limitation de la compliance diastolique ventriculaire.

Ce qui permet de comprendre la diversité de l'expression clinique de l'insuffisance cardiaque congestive qui résulte de la combinaison et du balancement de ces deux mécanismes essentiels.

Toutefois diminution de la contractilité ou non compliance ventriculaire ne sont que deux états résultant d'un processus lésionnel que l'on ignore, bien qu'on puisse le localiser au niveau de la fibre myocardique. Si le caractère génétique est actuellement hors de doute, l'inconnu reste la nature de l'anomalie qui atteint la fibre cardiaque et qui est déterminée par le gène malade.

On sait par ailleurs qu'il existe d'autres affections dégénératives héréditaires qui comportent une atteinte cardiaque du type myocardiopathie. La tentation est grande d'aller franchir les frontières pour voir s'il n'y existe pas des éléments conduisant à la connaissance de l'étiopathogénie. A la lueur de cette incursion, il s'est avéré que les troubles cardiaques ne sont pas toujours expliqués par les mêmes agents causals que les troubles neuro-musculaires par exemple. L'ataxie de Friedreich est recherchée systématiquement dans tous les cas de myocardiopathie familiale, mais il semble que sa présence ne soit pas constante, loin de là. De même, une analyse systématique de l'électromyogramme chez les porteurs de myocardiopathies primitives ne décèle pas le moindre signe de myopathie (Gilgenkrantz 1972). La coexistence de la myocardiopathie et d'une autre affection dégénérative est donc le fait d'une commande dysgénétique liée, l'une pour la neuropathie ou la myopathie, l'autre pour la myocardiopathie, ce qu'Himbert a résumé ainsi : "chez les myopathes, la simple coïncidence doit être écartée, de même la maladie cardiaque comme conséquence de la maladie musculaire, mais il existe une véritable myocardiopathie associée à la myopathie périphérique, et comme elle, génétiquement transmise". Cependant dans ces deux affections l'étio-pathogénie est elle même inconnue, et les considérations ne peuvent que se cantonner à la clinique avec des problèmes d'ordre diagnostique. Car il existe des formes cardiaques prédominantes, et même pures; réalisant des myocardiopathies authentiques. Si elles sont sporadiques, le risque de méconnaître l'affection neuro-musculaire porteuse sera grand. Toutefois il découle des études certaines particularités séméiologiques qui, si elles sont bien connues permettent de rattacher la myocardiopathie à l'affection neuro-musculaire. L'ECG notamment est d'un haut intérêt, d'une part pour la détection des formes infra-cliniques dont les premières manifestations cardiaques sont toujours d'ordre électrique, d'autre part pour l'orientation vers l'affection en question, puisque certaines anomalies sont toujours rencontrées dans les mêmes affections au point d'être assez caractéristiques, bien que non spécifiques, et cependant bien évocatrices pour acquérir une valeur d'orientation. Ainsi les troubles de la conduction sont l'apanage de la maladie de Steinert alors que les troubles de repolarisation surviennent plus volontiers chez les ataxies de Friedreich. Et dans le cadre des dystrophies musculaires progressives, les perturbations du complexe rapide; comme le fort voltage de R en précordiales droites joint à l'onde Q de pseudo-nécrose, appartiennent essentiellement à la maladie de Duchenne alors que les troubles de la repolarisation avec inversion isolée de l'onde T restent le propre des deux autres dystrophies musculaires, la maladie de Dejerine et la dystrophie lente diffuse.

Dans deux affections de surcharge, la maladie de Refsum et la maladie de Fabry, la lésion myocardique est due à une altération métabolique commune aux autres organes. L'étio-pathogénie y est donc démontrée, et par extrapolation on peut penser qu'une erreur innée du métabolisme pourrait également être à la base de la myocardiopathie familiale. Les dosages ont révélé une baisse globale des activités enzymatiques myocardiques (Ockerman 1964, Kariv 1966), et les études histochimiques, ont découvert une grande richesse en glycogène sarcoplasmique avec dépôt important de lipofuschsine, ou la présence de substances diverses dans le cytoplasme des fibres myocardiques

(Campbell 1956, Barry 1962, Battersby 1961. Jointes aux images ultrastructurales faites de gonflement des mitochondries et leur augmentation en nombre, ces constatations sont fortement suggestives d'un trouble métabolique, enzymatique vraisemblablement, qui perturberait la séquence de transformation des substrats en énergie contractile. Une telle supposition reste pure spéculation sans risque tant qu'une lésion précise n'est pas mise en évidence et un rapport établi avec certitude avec la baisse de la contractilité myocardique.

La direction à suivre semble assez clairement tracée à l'heure actuelle, et pourtant le chemin à parcourir restera difficile étant donné le caractère extrêmement limité et astreignant des investigations modernes. Ainsi l'approche du métabolisme énergétique myocardique n'est actuellement que partielle et fragmentaire en ce qui concerne le coeur normal, on conçoit dans ces conditions les difficultés rencontrées dans le cadre de la myocardiopathie. De même, l'histochimie et l'étude ultrastructurale ne peuvent se permettre d'utiliser du matériel nécropsique, seule la biopsie myocardique peut leur offrir la possibilité de recueillir des images relativement pauvres en artefacts et compatibles avec les exigences de la technique de microscopie électronique et d'histo-enzymologie.

Des recherches patientes basées sur une méthodologie rigoureuse, pourraient faire naître l'espoir qu'un jour le terme idiopathique disparaîtra de ce cadre de myocardiopathie et permettra un geste thérapeutique efficace, puisque devenant dès lors étiologique. En attendant les insuccès inévitables d'une thérapeutique purement symptomatique et souvent peu efficace nous mettent mal à l'aise quant à la conduite adéquate à tenir devant un jeune sujet porteur de gros coeur inexpliqué, émaillé de troubles électriques inquiétants.

CONCLUSION

A propos des observations de deux familles comportant six cas, étudiées récemment dans le Service de Cardiologie de l'Hôpital Lariboisière, nous avons relevé dans la littérature 374 cas provenant de 72 familles. Parmi eux, 293 observations fournissent suffisamment de détails pour nous permettre une étude précise des divers aspects cliniques et paracliniques ainsi que des diverses modalités évolutives en relation avec des situations anatomiques bien définies.

Cette étude nous a conduit aux conclusions suivantes :

1 - Les myocardiopathies familiales ne sont pas stéréotypées en une entité bien délimitée, sous-tendue par une anomalie génétique, comme on voulait le croire avec Evans, dans la décennie qui suivait sa description princeps : découverte chez un sujet jeune, à l'occasion de dyspnée d'effort, de palpitations et de syncopes surtout, d'un gros coeur émaillé de gros troubles du rythme et de la conduction du type Adams-Stokes. La mort subite ou la défaillance cardiaque congestive vient hâter le terme d'une évolution rarement très longue et permet un examen anatomique qui, en écartant de façon définitive toute cause valvulaire ou coronarienne, découvre une très grosse hypertrophie avec un certain degré de dilatation de toutes les cavités cardiaques, associée à une fibrose extensive, jointe à l'image histologique d'hypertrophie des fibres myocardiques intercalée entre des plages de dégénérescence collagène.

2 - Le cadre des myocardiopathies familiales n'est pas plus délimité que celui des myocardiopathies primitives en général, et au caractère familial près, c'est la même affection, vu que dans les deux cas les tableaux cliniques présentés sont à peu près analogues. De même, il n'y a pas de particularité anatomique, puisque dans un essai de classification des myocardiopathies familiales on a retrouvé les trois grands groupes anatomiques :

a) - hypertrophie-dilatation avec fibrose extensive (forme congestive) en rapport avec la grande fréquence de la défaillance cardiaque congestive à très grosse cardiomégalie akinétique, à bas voltage et à graves troubles de la

conduction et du rythme à insuffisance mitrale fonctionnelle et à incidence élevée des phénomènes thrombo-emboliques.

b) - hypertrophie asymétrique (forme obstructive) sans évidence macroscopique de fibrose, avec tous les critères cliniques, phonomécanographiques et hémodynamiques d'une obstruction à l'éjection ventriculaire.

c) - hypertrophie concentrique (forme hypertrophique sans obstruction) sans lésion fibreuse macroscopique, avec les mêmes traits cliniques que ceux de la myocardiopathie obstructive, mais sans évidence de gradient intra-ventriculaire hémodynamique.

Le caractère familial, sur lequel on a fondé beaucoup d'espoir pour trouver une cause précise à cette atteinte du myocarde, ne s'est pas révélé d'un grand secours sur ce plan. Il n'en reste pas moins qu'il traduit une transmission héréditaire certaine. L'existence au sein d'une même famille d'une concentration inhabituelle de myocardiopathie idiopathique et la répétition de ce fait dans un nombre impressionnant de familles, excluent évidemment toute coïncidence fortuite. On peut même prouver mathématiquement la réalité de la transmission génétique par la méthode du calcul des probabilités. Et dans le domaine expérimental, on a su récemment créer une race de Hamster doré Syrien qui transmet héréditairement la myocardiopathie primitive (Bajusz 1969). Enfin l'étude généalogique des familles citées dans la littérature permet de conclure à un mode autosomal dominant.

Sur le plan nosologique, ce lien génétique permet de lever quelques frontières. Un fait est généralement constaté : les formes obstructives et non obstructives s'observent dans une même famille - notre première observation n'en est qu'une illustration bien opportune - et l'hémodynamique a permis de découvrir entre ces deux formes extrêmes toute une gamme d'états intermédiaires représentant les différents degrés de passage de la non obstruction à l'obstruction à l'éjection ventriculaire (Treger 1965, Nasser, 1967, Rywlin 1969, Barold 1970) Il est désormais possible de ne plus considérer la myocardiopathie obstructive comme une entité nosologique précise spécifique d'une étiologie particulière, mais de l'inclure dans un cadre plus large, en la considérant comme une des expressions possibles d'une lésion causale donnée, celle ci pouvant revêtir par ailleurs l'aspect non obstructif. Ceci dit, il est certain que sur le plan pratique, la myocardiopathie obstructive garde toute sa personnalité tant sur le plan clinique, physio-pathologique, anatomique qu'évolutive, et même appelle une conduite thérapeutique tout à fait spécifique.

La clinique est dans l'ensemble la même que dans les myocardiopathies primitives plus générales, cependant le caractère familial paraît ajouter, après l'étude de ces observations, un aspect particulier à la séméiologie.

1 - Les formes obstructives : elles ne sont pas les plus fréquentes parmi les myocardiopathies familiales d'une part, et parmi les myocardiopathies obstructives les formes familiales ne sont pas les plus fréquentes : 32 % seulement, cependant :

- elles sont indiscutablement plus sévères, vu l'incidence particulièrement élevée de la mort subite (Horlick 1966, Weber 1966, Rywlin 1969) Nieveen 1970), ce qui a fait préconiser la levée chirurgicale de l'obstacle musculaire, ou du moins la prévention pharmacologique à titre systématique de toute obstruction qui pourrait survenir à l'effort, même quand celle ci n'est pas particulièrement prononcée d'après les données du cathétérisme, ou même quand la symptomatologie fonctionnelle n'est pas particulièrement inquiétante du moment qu'il s'agit de forme familiale (Horlick 1966).

- l'âge de découverte est plus précoce : 27 ans contre 33 ans en moyenne chez les formes sporadiques

- la proportion de femmes est plus élevée : 45 % contre 28 %

- les formes asymptomatiques sont plus fréquentes

- les troubles de la conduction intra-ventriculaire dominent les troubles électriques avec une proportion de 33 % contre 11 % dans les formes sporadiques, de même la constatation de déviation axiale droite ou indéterminée est de 15 % contre 2 % ce qui est très significatif.

- hémodynamiquement, le gradient de pression intra-ventriculaire est moins élevé et dans le ventricule gauche il ne dépasse pas 40 mm Hg avec une autre singularité qui est la localisation exclusive dans le ventricule droit assez fréquemment observée (Harley 1971). Par ailleurs les formes sans gradient à l'état basal sont relativement plus fréquentes (Braunwald et Aygen 1963) d'où une plus grande difficulté diagnostique. Difficulté parfaitement illustrée par nos deux observations et ressentie sur les enregistrements mécanographiques également puisque dans la deuxième observation, même sous drogue inotrope positive la gêne à l'éjection ventriculaire ne se découvre qu'à l'enregistrement du pouls carotidien gauche exclusivement, la carotide droite restant parfaitement imperturbable tout au long de l'épreuve.

2 - Les formes hypertrophiques pures posent souvent un dilemne diagnostique :

- cliniquement, elles ont trait pour trait les caractères des formes obstructives, mais hémodynamiquement, il n'y a pas de gradient de pression intraventriculaire, même sous sensibilisation pharmacologique. Seule l'angiocardiographie peut objectiver un épaississement considérable de la paroi ventriculaire avec forte réduction de la cavité ventriculaire de façon uniforme.

- fréquence du tableau trompeur d'une sténose mitrale ou même tricuspidienne, avec véritable silhouette mitrale, hypertrophie auriculaire et même fibrillation auriculaire avec ses conséquences thrombo-emboliques, que même l'hémodynamique ne peut trancher devant une pression capillaire pulmonaire (ou auriculaire droite) notablement élevée avec un gradient de

pression diastolique transmitral (ou transtricuspidien). Rien d'étonnant alors si la malade est conduite dans ces conditions à la commissurotomie (Hollman 1960, Bishop 1962, Treger 1965, Boyd 1965, Rywlin 1969). Le substratum physiopathologique est trouvé par le toucher per-opératoire qui constate une hypertrophie considérable sous-jacente à la valve auriculo-ventriculaire gênant alors le remplissage diastolique ventriculaire.

- enfin les formes hypertrophiques des myocardiopathies idiopathiques de tout venant sont très fréquemment familiales.

3 - Les formes restrictives, signalées comme rares en général semblent d'une grande fréquence dans le cadre des myocardiopathies familiales, et ce tableau trompeur d'un syndrome de Pick authentique a conduit plus d'une fois les patients à la thoracotomie (Beasley 1960, Boyd 1965, Nieveen 1970). L'importance considérable de la fibrose est un trait marquant des formes familiales et explique dans bien des cas la fréquence et la gravité des troubles de la conduction et des troubles du rythme qu'on y rencontre.

L'étio-pathogénie reste parfaitement obscure. Si les hypothèses sont aussi variées qu'ingénieuses, si des études aussi poussées que possible ont été faites au sujet des affections neuro-musculaires ou cutanées héréditaires et à expression myocardique, pour espérer y trouver un certain rapport étiologique éventuel, le mystère étiologique reste entier. Toutefois les recherches actuelles s'orientent dans une direction forte de promesses, mais hérissée de difficultés : une anomalie métabolique, vraisemblablement enzymatique, serait responsable de la déchéance myocardique qui entraîne une diminution de la contractilité et de la dégénérescence collagène de la fibre cardiaque. Histochimie et étude ultra-structurale semblent être les plus aptes parmi les moyens actuels dont nous disposons, mais ce sont là des techniques délicates, nécessitant un matériel biopsique : exigence difficile à concilier avec une attitude qui se veut être la moins agressive possible chez ces malades réputés fragiles.

RESUME

Deux observations du Service de Cardiologie de l'Hôpital Lariboisière servent d'illustration à une étude rétrospective des myocardiopathies familiales.

La première est un cas de myocardiopathie obstructive limite, détecté seulement après sensibilisation pharmacodynamique à la digitaline par les enregistrements phonomécanographiques, l'autre, une forme typique de myocardiopathie obstructive avec confirmation hémodynamique et angiocardiographique. L'enquête généalogique a permis de découvrir une notion familiale dans les deux cas. Dans la première observation, le frère du patient qui travaille dans le colorado a été lui aussi diagnostiqué comme porteur de myocardiopathie obstructive par les cardiologues de Denver qui lui ont pratiqué un cathétérisme. Sa mère est atteinte également de la même affection et un phonomécanogramme est pratiqué dans notre Service. La grand mère est décédée du coeur. Quant à la deuxième observation, le propre frère de la patiente est porteur d'un souffle non encore exploré, mais deux cousines sont affectées, l'une décédée à 15 ans, l'autre diagnostiquée myocardiopathie obstructive dans le Service du Professeur Lenègre et envoyée en chirurgie pour une intervention de Bigelow. Mais à l'ouverture la surprise est totale, il s'agit en fait d'une forme hypertrophique avec forte dilatation sans obstacle musculaire septal. Au total donc, deux familles avec au moins 6 cas de myocardiopathie familiale.

A ce propos, une revue complète et analytique de la littérature permet de relever 72 observations de myocardiopathies familiales, totalisant 374 cas. A partir des données de 293 cas bien détaillés, le profil clinique, radiologique, électrique et physiopathologique de l'affection est établi, avec des données statistiques. La discussion étiopathogénique est envisagée et a amené à considérer un certain nombre d'affections de nature familiale et comportant une myocardiopathie authentique. Un rappel clinique et une étude des manifestations cardiaques sont ainsi réalisés sur : la maladie de Friedreich, la maladie de Refsum, la maladie de Steinert, la maladie de Fabry, les dystrophies musculaires progressives, la lentiginose.

La thérapeutique, faute de connaissance étiologique précise, ne peut qu'être sympatomatique et adaptée aux cas d'espèce.

Dans la conclusion une nouvelle conception nosologique est dégagée : la notion de frontière entre les formes obstructives et non obstructives ne semblent pas de mise depuis qu'on a vu dans une même famille la coexistence de ces deux formes ainsi que de tous les états intermédiaires entre les deux. Ceci évoque donc deux modalités évolutives d'une même cause plutôt que deux entités étiologiques distinctes. Les particularités cliniques apportées par le caractère familial aux myocardiopathies sont mises en évidence. Enfin, les conceptions étiopathogéniques les plus récentes convergent vers des anomalies métaboliques, de nature enzymatique vraisemblablement, et orientent les recherches actuelles dans cette direction.

Vu le Président de Thèse :
Professeur Y. BOUVRAIN

Vu le Doyen de la Faculté :
Professeur FOURNIER

Vu et permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de PARIS
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

MYOCARDIOPATHIES FAMILIALES

1. ADDARII E., MARTINI L.
Blocco atrio-ventricolare e blocco di branca a tipo familiare.
ATTI. SOC. MED. CHIR. PADOVA. 17, p. 327, 1939.

2. ADDARII E.
Cardiopatia miopatica primitiva (o miocardiopatia) familiare.
BULL. D. SC. MED. 21., p. 41, 1943.

3. ADDARII E., MARTINI L., MAHAIM I., WINSTON M.
Nouvelles recherches sur le bloc bilatéral manqué.
CARDIOLOGIA 11, p. 36, 1946.

4. ALLENSWORTH D.C., RICE G.J., LOWE G.W.,
Persistent atrial stanstill in a family with myocardial disease.
AMER. J. MED. 47, N5, p. 775-784, 1969.

5. AVERILL J.H., RANDALL R.V., JAFFE E., WHITE P.D.
Heart disease of unknown cause in siblings.
ANN. INT. MED. 47, p. 49-58, 1957.

6. BAJUSZ E.
Hereditary cardiomyopathy : a new disease model.
AMER. HEART. J. 77, N5, p. 686-696, 1969.

7. BAROLD S.S., LINHART J.N., HILDNER F.J., RYWLIN A., SANET P.
Familial cardiomyopathy : a clinical, hemodynamic and angiographic study in one family.
CHEST (Chicago), 57, p. 141-147, 1970.

8. BARRY M., HALL M.
Familial Cardiomyopathy.
BRIT. HEART J. 24, p.613-624, 1962.

9. BATTERSBY E.J., GLENNER G.G.
Familial myocardiopathy.
AM J. MED. 30, N3, 382-391, 1961.

10. BEASLEY O.C. Jr.
Familial myocardial disease. A report of three siblings and a review of the literature.
AM J. MED. 29, N3, p. 476-485. 1960.

11. BISHOP J.M., CAMPBELL M., WYN. J.
Cardiomyopathy in 4 members of a family.
BRIT. HEART. J. 24, N6, 715-725, 1962.

12. BJORCK G., ORINIUS E.
Familial cardiomyopathies.
ACTA MED. SCAND. 176, N4, p. 407-424, 1964.

13. BLANSHARD T.P.
Isolated diffuse myocarditis.
BRIT. HEART. J. 15, p. 453, 1953.

14. BOUVRAIN Y., WAYNBERGER W., GAVELLE P.
A propos des frontières des myocardiopathies primitives non obstructives.
ARCH. MAL. COEUR, 65, N1, p. 151-155, 1972.

15. BOYD D.L., MISHKIN M.E., FRIGENBAUM H., GENOVESE P.D.
Three families with familial cardiomyopathy.
ANN. INT. MED. 63, N3, p. 386-401, 1965.

16. BRENT L.B., ALBURANO A., FISCHER D.L., MORAN T.J., NYERS J.D., TAYLOR W.J.
Familial muscular subaortic stenosis : an unrecognized form of idiopathic heart disease, with clinical and autopsy observations.
CIRCULATION, 21, p. 167-180, 1960.

17. BRIGDEN W.
Uncommon myocardial diseases. The non coronary cardiomyopathies.
LANCET 2, p. 1179-1243, 1957.

18. CAMPBELL M., TURNER WARWICK M.
Two more families with cardiomegaly.
BRIT. HEART. J. 18,,p. 393-402, 1956.

19. CHAPTAL J., JEAN R., PUECH P., BONNET H., PAGES A., HERTAULT H.
Cardiomyopathie familiale. A propos de 2 observations.
ANN. DE PEDIATRIE, 40, N2, p. 34-96, 1964.

20. COELHO E., CORTEZ PIMENTEL J., AMRAM S.S.
Diffuse fibrosis of the myocardium. Study of a family with cardiomegaly.
CARDIOLOGIA 39,p. 370, 1961.

21. CONWAY D.J.
A case of congenital idiopathic hypertrophy of the heart.
ARCH. DIS. CHILDH. 24, p. 195, 1949.

22. DAVIES L.G.
A familial heart disease.
BRIT. HEART. J. 14, p. 206-213, 1952.

23. DIEKMANN L. et coll.
Cardiomyopathie familiale avec pterygium colli.
MUNCH. MED. WSCHR. 109, N50, p. 2638-2645, 1967.

24. DOLLE W., MARTINI G.A., PETERSEN F.
Cardiomégalie idiopathique familiale avec perte intermittente de protéines dans le tube digestif.
DEUTCHE MED. WSCHR. 87, N26, p. 1333-1338, 1962.

25. DOMINGUEZ A.J.S. et coll.
Myocardiopathie familiale.
REV. ESPAG. CARDIOL. 18. N1, p. 20-26, 1965.

26. DONNA A., BAROCELLI C.
La cardiomégalia idiopatica.
MINERVA MED. 53, N78, p. 2861-2868, 1962.

27. EDITORIAL
Murmurs, sudden death, and familial heart disease.
JAMA. 183, p. 785-786, 1963.

28. EVANS W.
Familial cardiomegaly.
BRIT. HEART J. 11, p. 68-81, 1949.

29. FACQUET J., ALHOMME P., WELTI J.J., BONNET J.L., TINTURIER J.
Cardiomégalie familiale apparemment bénigne, affectant plusieurs enfants d'une nombreuse famille.
B.M. SOC. MED. HOP. PARIS 74, n 3 et 4 p. 80-88, 1958.

30. FAIVRE G., DEBRY G., GILGENKRANTZ J.M., PANTHU J.J., SCHWARTZ G.
Cardiomégalie familiale.
REV. MED. DE NANCY, 83,,p. 1075-1093, 1958.

31. FAIVRE G., GILGENKRANTZ J.M., PANTHU J.J.
La cardiomégalie familiale.
PRESSE MEDICALE N 17, p. 673-676, 1959.

32. FRANCE R.F., ATHERTON C.W., ALSOBROOK W.L.
Fatal congestive heart failure associated with cardiac enlargment of unexplained origin.
CIRCULATION 14, p. 373, 1956.

33. FROMENT R., SILIE M., BOISSEL J.P., NURMAN J.
Le syndrome : click et souffle mésotélésystolique. A propos de formes familiales.
ARCH. MAL. COEUR. 65, N11, p. 1357-1364, 1972.

34. FROMENT R., LOIRE R., BOISSEL J.P.
Rôle des facteurs dysgénétiques dans les myocardiopathies primitives non obstructives des adolescents ou des adultes jeunes.
ARCH. MAL. COEUR 65, N1, p. 7-17, 1972.

35. GARRETT G., HAY W.J., RICKARDS A.G.
Familial cardiomegaly.
J. CLIN. PATH. 12,,p. 355-361, 1959.

36. GAUNT R.T., LECUTIER M.A.
Familial cardiomegaly
BRIT. HEART. J. 18, p. 251-258, 1956.

37. GERARD R., GATAU-PELANCHON J., HEUILLET G., AMICHOT J.L., JOUVE A.
Myocardiopathies non obstructives présumées primitives de l'enfant et de l'adolescent.
ARCH. MAL. COEUR 65, N1, p. 51-63, 1972.

38. GILLES R.C.
Contribution à l'étude des cardiomégalies familiales.
Thèse PARIS - Dactylographiée N 238, 45 p. 11040/F. 1961.

39. GLOOR R.
Die Familiare kardiomegalie.
CARDIOLOGIA, 38, N5, p. 296-318, 1961.

40. GRAYBIEL.
Case records of Massachusetts general Hospital (cabot case 28042): Idiopathic hypertrophy and dilatation of heart.
NEW ENGL. J. MED. 226, p. 158,,1942.

41. GRIFFITH G.C., ZINN W.J., VURAL I.L.
Familial cardiomyopathy. Heart block and Stokes-Adams Attacks treated by Pace maker implantation.
AMER. J. CARD., 16, N2, p. 267-273, 1965.

42. GUNTHER K.H., PARSI R.A., GEISSLER W. et PORSTMANN.
Hypertrophie cardiaque idiopathique : clinique, hémodynamique chez 15 adultes avec et sans gradient tensionnel intraventriculaire.
DEUTSCHE MED. WSCHR. 90, N28, p. 1241-1247, 1965.

43. GUSEK W. et coll.
Cardiomégalie familiale idiopathique avec perte intermittente de protéines dans le tractus gastro-intestinal. Evolution et observation anatomo-pathologique chez l'un des deux malades.
DEUTSCHE MED. WSCHR. 90,,p. 1751-1754, 1965.

44. HADORN W., MULLER P.
Cardiopathies rares d'origine inconnue (endomyocardofibrose, cardiomégalie familiale, myocardite idiopathique).
ARCH. KREISLAUFF 35, N3-4, p. 186-222, 1961.

45. HARLEY A., ORGAIN E.S.
Hypertrophic cardiomyopathy with unusual features in a family.
BRIT. HEART J. 33. N1, p. 55-61, 1971.

46. HARRIS L.C., NGHIEM Q.X., SCHREIBER M.H., WALLACE J.M.
Severe pulsus alternans associated with primary myocardial disease in children. Observations on clinical feactures, hemodynamic findings, mechanism, and prognosis.
CIRCULATION 34, p. 948, 1966.

47. HARRIS C.L., RODIN A.E., QUANG X NGHIEM.
Idiopathic non obstructive cardiomyopathy in children.
AMER. J. OF. CARDIOL. 21, p. 153, 1968.

48. HAUCH H.J., LANGE W., NITSCHE M.
Cardiomégalie familiale, base d'une fibrose endomyocardique.
ARCH. KREISLAUFF, 44, N1-2, p. 35-76, 1964.

49. HOFFMANN G.
Uber di sogenannte idiopathische herzhypertrophie.
DEUTCHE MED. WSCHR. 90, N37, p. 1620-1623, 1965.

50. HOLLMAN A., GOODWIN J.F., TEARE D., RENWICK J.W.
A family with obstructive cardiomyopathy (asymetrical hypertrophy).
Clinical features of asymetrical hypertrophy with the heart : a study of an affected family.
BRIT. HEART J. 22, p. 449-456, 1960.

51. HUDSON R.E.B.
Familial heart disease.
BRIT. HEART. J. 31, N2, p. 143-145, 1969.

52. KARIV I., SALOMON M.
Familial cardiomyopathy.
PROC. TEL. HASHOMER HOSP. 1., p. 53, 1962.

53. KARIV I., SCHERF L., SALOMON M.
Familial cardiomyopathy : with special consideration of ECG & vectocardiographie findings.
AMER. J. CARDIOL. 13, N6, 734-749, 1964.

54. KARIV I., SZEINBERG A., FABIAN I., SHERF L., KREISLER B., ZELTZER M.
A family with cardiomyopathy.
AMER. J. MED. 40, p. 140-148, 1966.

55. KREMER R. & DELCHEVALERIE J.
Cardiomégalie familiale avec bloc de branche.
ACTA CARDIOLOGICA 12, N5, p. 527-535, 1957.

56. LE MONNIER J.
Les cardiomégalies familiales à propos de 2 observations.
LYON MED. 93, N25, p. 1491-1492, 1961.

57. LENEGRE J., SOULIE P., HIMBERT J.
Maladies du myocarde. Notions générales sur les myocardites, les cardiomyopathies primitives, les cardiomégalies familiales.
Maladies de l'appareil cardio-vasculaire. Tome 1. COLLECTION MEDICO-CHIRURGICALE 1968.

58. LOCHNER A.
Defective oxidative phosphorylation in hereditary myocardiopathy in the syrian hamster.
CARDIO-VAS. RES. 2, p. 297-307. 1968.

59. MACHIDA K et coll.
Familial cardiomyopathy : immunological studies and review of literature on autopsied cases in Japan.
JAP. HEART J. 12, p. 40, 1971.

60. Mc KUSICK V.A.
Genetical view of cardiovascular disease (Lewis A. Conner memorial Lecture).
CIRCULATION 30, p. 326, 1964.

61. DE MATTEIS F., OZZANO T.
La cardiomegalia idiopatica familiare.
MINERVA MED. 45, N43, p.1549-1555, 1954.

62. MAURICE P., DEMANGE J., LENEGRE J.
A propos de deux nouveaux cas de cardiomégalie familiale. Revue de la littérature.
ARCH. MAL. COEUR, 57, N4, p. 441-443, 1964.

63. MEHRIZI A., ROWE R.D.
Cardiomyopathy with distinctive physical features in children.
CIRCULATION 34, p. 169, 1966.

64. MICHEL M.
Myocardiopathie obstructive familiale.
PEDIATRIE (Lyon), 25,,p. 105-107, 1970.

65. NASSER W.L., WILLIAMS J.F., MISHKIN M.E., CHILDRESS R.H., HELMEN C., MERRITAD GE, NOVESE P.D.

Familial myocardial disease with and without obstruction to left ventricular outflow : clinical, hemodynamic and angiographic findings.
CIRCULATION 35, N4, p. 638-652, 1967.

66. NIEVEEN J., HUBER J.
Familial myocardial fibrosis.
ACTA MED. SCAND. 188, N5, p. 439-445, 1970.

67. NIKKILA E.A., PELKONEN R.
Isolated (Fiedler's) myocarditis and idiopathic cardiac hypertrophy.
ACTA. MED. SCANDINAV. 165, p. 421, 1959.

68. NODOT A., PINAUD MF, CHARLAS J., VIALATTE J.
Myocardiopathie primitive de type congestif chez un garçon de 12 ans.
ANN. PEDIAT. 46, p. 902, 1970.

69. OCKERMAN PA., BERLIN SO.
Biochemical studies in familial cardiomyopathy with special reference to the differential diagnosis from unknown type of glycogen storage disease.
ACTA MED. SCANDIN. 176, N3, p. 277-285, 1964.

70. PANTHU JJ.
Cardiomégalie familiale. Thèse de Nancy. 107 pages, 1958.

71. PARE J.A.P., FRAZER R.G., PIROZYNSKI W.J., SCHANKS J.A., STUBINGTON D.
Hereditary cardiovascular dysplasia : a form of familial cardiomyopathy.
AM. J. MED. 31, N1, 37-62, 1961.

72. PARSON P.J.
Familial cardiac enlargement : report of 2 cases.
MED. J. AUSTRALIA 39, N13, p. 435-437, 1952.

73. PAULLEY J.W., JONES R., GREEN W.P.D., KANE E.P.
Myocardial toxoplasmosis.
LANCET 267, p. 624-626, 1954.

74. PAULLEY J.W., JONES R., GREEN W.P.D., KANE E.P.
Myocardial toxoplasmosis.
BRIT. HEART J. 18, p. 55, 1956.

75. ROBILLARD M.
Cardiomégalie familiale.
GAZ. MED. FRANCE. 71, N10, p. 1985-1990, 1964.

76. RYWLIN A.M., BAROLD SS., LINHART J.W., KRAMER HC., MEITUS M.L., SAMET Ph.
Idiopathic familial cardiopathy. A Study of two families.
J. GENET. HUM. 17, N3-4, p. 453-470, 1969.

77. SCHIEBLER G.L., ADAMS P., ANDERSON R.C.
Familial cardiomegaly in association with the W.P.W. Syndrome.
AM. HEART. J. 58, p. 113-119, 1959.

78. SCHJOTH A.
Familial idiopathic cardiac hypertrophy with sudden death.
NORD. MED. 65, p. 296, 1961.

79. SCHOLL MEYER P., JESCHKE D., CAESAR K.
Cardiomégalie familiale avec augmentation de l'élimination de glycogène.
DEUTSCHE MED WSCHR. 94, N19, p. 1012-1019, 1969.

80. SCHRADER WH., PANKEY G.A., DAVIS R.B., THEOLOGIDES A.
Familial idiopathic cardiomegaly.
CIRCULATION 24, N3, p. 599-606, 1961.

81. SHAH PM.
Familial cardiomegaly : case report with review of literature.
INDIAN J. MED. SCIENCE. 11, p. 818, 1957.

82. SIMKINS S.
Idiopathic cardiac hypertrophy in adults.
AM. HEART J. 42, p. 453, 1951.

83. SOBERON ACEDEVO J., NERI RJ., CEPEDA de la PENA A., et ARROYO LS.
Myocardose familiale : revue de 4 cas.
ACTA CARDIOL. IIe Congrès mondial de Cardiologie Washington 2, N6, p. 636, 1954.

84. SOBERON A.J., JOSE NERI R., CEPEDA A. SAENZ AL.
Miocardiopatia degenerature familiar como entidad nosologica definida.
ARCH. INST. CARD. MEXICO 25, p. 498-522, 1955.

85. SOMMERS B.
Problems in the clinical diagnosis and classification of ventricular hypertrophy in adults.
III - Familial cardiopathy.
MINNESOTA MED. 39, p. 153-156, 1956.

86. SOULIE P., DI MATTEO J. ABAZA A., NOUAILLE J., THIBERT M.
Cardiomégalie familiale
ARCH. MAL. COEUR 50, p. 22-37, 1957.
B.M. SOC. MED. HOP. PARIS, N33-34, p. 1091-1102, 1957.
SOC. FRANC. CARDIOL. 90 064, 1956.

87. SOULIE P. DIMATTEO J., NOUAILLE J.
Cardiomégalie familiale.
BULL. et MEM. SOC. MED. HOP. PARIS, 73, p. 1091-1102,,1957.

88. SPRAGUE H.B., BLAND E.F., WHITE P.D.
Congenital idiopathic hypertrophy of the heart. A case with unusual family history.
AMER. J. DIS. CHILD. 41, p. 877, 1931.

89. TASCHEN B.
Familiare Herztotenfälle in Jogendalter.
ARCH. PATH. ANAT. 323, p. 39, 1953.

90. TINTURIER Jacques.
Cardiomégalie familiale d'allure bénigne : 6 cas dans une famille de 13 personnes.
Thèse Paris dactylog., 47 p. N920, 1957.

91. TREGER A., BLOUNT SG Jr.
Familial cardiomyopathy.
AM. HEART J. 70, N1, p. 40-53, 1965.

92. TSAGARIS JJ., BUSTAMANTE R.A., FRIESENDORF R.A.
Familial heart disease.
DIS. CHEST 52, p. 153, 1967.

93. VAISHNAVA HP.
Familial cardiomegaly.
J. INDIAN MED. ASS. 28, p. 312-314, 1957.

94. VORIDIS E., MAURICE P.
Cardiomégalie familiale.
ARCH. MAL. COEUR 12, p. 1410-1420, 1959.

95. WALTHER R., MADOFF IM., ZINNER K.
Cardiomegaly of unknown cause occuring in a family. Report of three siblings and review of the literature.
THE NEW ENGLAND JOUR of MED. 363. p. 1104-1110, 1960.

96. WEBER D.J. GOULD L., SCHAFFER AJ.
A family with idiopathic myocardial hypertrophy.
AMER. J. CARDIOL. 17, N3, p. 419-425, 1966.

97. WESTLAKE R.E., COHEN W., WILLIS W.H.
W.P.W. Syndrome and familial cardiomegaly.
AMER. HEART J. 64, N3, p. 314-320, 1962.

98. WHITFIELD A.G.W., ARNOTT W.M., STAFFORD J.L.
"Myocarditis" and aortic hypoplasia in arachnodactylia.
LANCET 1, p. 1387, 1951.

99. WHITFIELD A.G.W.
Familial cardiomyopathy.
QUART. J. MED. 30, p. 119, 1961.

100. WOOD R.S., TAYLOR W.J., WHEAT M.W., SCHIEBLER G.L.
Muscular subaortic stenosis in childhood. Report of occurence in three siblings;
PEDIATRICS 30, p. 749, 1962.

101. ZAHACINSCHI M.
Familial cardiomyopathy : a propos of 3 clinical cases.
MED INTERN (BUCUR) 17, p. 463-466, 1965.

102. ZAMORA C., EIZAGUIRREAJ., RUIPEREZ J.A., AVECILLAS E.
Myocardiopathie familiale. Etude de 14 membres d'une famille.
ARCH. INST. CARDIOL. MEX. 40, N3, p. 241-250, 1970.

103. BRAUNWALD E., AYGENS M.M.
Idiopathic myocardial hypertrophy without congestive heart failure or obstruction to blood flow.
AMER. J. MED. 35, p. 7, 1963.

MYOCARDIOPATHIES OBSTRUCTIVES FAMILIALES

1. BAROLD S.S., LINHART J.W., HILDNER F.J., RYWLIN A., SAMET P.
   Familial cardiomyopathy.
   CHEST. 57. N2, p. 141-147, 1970.

2. BERCU B.A., DIETTERT G.A., DANFORTH W.H., PUNDEE Jr., AHLVIN R.C., BELLIVEAU R.R.
   Pseudoaortic stenosis produced by ventricular hypertrophy.
   AMER. J. MED. 25, p. 814-818, 1958.

3. BRENT L.B., ALBURANO A., FISCHER D.L., MORANT J., MYERS J.D., TAYLOR W.J.,
   Familial muscular subaortic stenosis : an unrecognized form of "idiopathic heart disease" with clinical and autopsy observations.
   CIRCULATION 21, p. 167, 1960.

4. FRANK S., BRAUNWALD E.
   Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis : clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural hystory.
   CIRCULATION 37, p. 759, 1968.

5. GUERIN R., GERARD J., ELEARTS J. BAJOLET A., HARDEL M.
   Cardiomyopathie obstructive familiale : à propos de 3 observations.
   ANN. MED. PHARM. REIMS 8, N1, p. 75-80, 1971.

6. GUNTHER K.H., PARSI R.A., GEISSLER W., PORSTMANN W.
   Idiopathische herzhypertrophie. Klinik und Hämodynamik bei 15 erwachsenen patienten mit und ohne intraventriculare Druckgradienten.
   DEUTSCHE MED. WOCHSHR. 90, N28, p. 1241-1247, 1965.

7. HARLEY A., ORGAIN E.S.
   Hypertrophic cardiomyopathy with unusual features in a family.
   BRIT. HEART J. 33, N1, p. 55-61, 1971.

8. HOLLMAN A., GOODWIN J.F., TEARE D., RENWICK J.W.
   A family with obstructive cardiomyopathy (asymetrical hypertrophy).
   BRIT. HEART J. 22, p. 449-456, 1960.

9. HORLICK L., PETKOVICH N.J., BOLTON C.F.
   Idiopathic hypertrophic subvalvular stenosis : study of a family involving 4 generations with clinical, hemodynamic and pathologic observations.
   AMER. J. CARDIOL. 17, p. 411-418, 1966.

10. KARIV I., SZEINBERG A., FABIAN I., SHERF L., KREISLER B., ZELTZERM.
    A family with cardiomyopathy.
    AMER. J. MED. 40, p. 140-148, 1966.

11. MICHEL M.
    Myocardiopathie obstructive familiale.
    PEDIATRIE 25, p. 105-107, N1, 1970.

12. NASSER W.K., WILLIAMS J.F., MISHKIN M.E., CHILDRESS R.H., HELMEN C., MERRITT A.D., GENOVESE P.D.
    Familial myocardial disease with and without obstruction to left ventricular outflow. Clinical, hemodynamic and angiographic findings.
    CIRCULATION 35, N4, p. 638-652, 1967.

13. NIGRO G.
On 5 cases of obstructive cardiomyopathy of a familial nature.
ATTI. SOC. ITAL. CARDIOL. 2, p. 259-268, 1968.

14. PARE J.A.P., FRASER R.G.; PIROZINSKI W.J.' SHANKS J.A., STUBINGTON D.
Hereditary cardiovascular dysplasia : a form of familial cardiomyopathy.
AM. J. MED. 31, p. 37, 1961.

15. TEARE D.
Asymetrical hypertrophy of the heart in young adults.
BRIT. HEART J. 20, p1, 1958.

16. TEARE D., HOLLMAN A.ç GOODWIN J.F., CLELAND W.P.
Obstructive myocardiopathy simulating aortic stenosis.
BRIT. HEART J. 22, p. 302, 1960.

17. WEBER D.J., GOULD L., SCHAFFER A.I.
A family with idiopathic myocardial hypertrophy.
AM. J. CARDIOL. 17, N3, p. 419-425, 1966.

18. WOOD R.S., TAYLOR W.J., WHEAT M.W., SCHIEBLER G.L.
Muscular subaortic stenosis in childhood (report of occurence in three siblings).
PEDIATRICS 30, p. 749, 1962.

MYOCARDIOPATHIES PRIMITIVES

1. BAROCELLI C., CAFFARATTI E.
La cardiomegalia idiopathica.
MINERVA MEDICA L. p. 4399-4404, 1959.

2. BOURDARIAS J.P., OURBAK P.
Etude hémodynamique des myocardiopathies non obstructives d'origine indéterminée.
ACTA CARDIOLOGICA 21, p. 285-315, 1966.

3. BOUVRAIN Y., WAYNBERGER M., GAVELLE P.
A propos des frontières des myocardiopathies primitives non obstructives
ARCH. MAL. COEUR 65, N1, p. 151-155, 1972.

4. BRAUNWALD E., AYGEN MM.
Idiopathic myocardial hypertrophy without congestive heart failure or obstruction of bloodflow : clinical hemodynamic and angio-cardiographic studies in fourteen patients.
AMER. J. MED. 35, p. 7, 1963.

5. CAMP T.F., HESS E.V., CONWAY G., FOWLER N.O.
Immunologic findings in idiopathic cardiomyopathy.
AM. HEART J. 77, N5, p. 610-618, 1969.

6. DEMANGE J.
Contribution à l'étude anatomo clinique des insuffisances cardiaques idiopathiques.
THESE PARIS dactylographiée N 892, 207 p., 1962.

7. DEMUTH GR., LANDING B.H.
The occurence and possible significance of generalised vascular disease in idiopathic cardiac hypertrophy.
AMER. HEART J. p. 646-650, 1955.

8. DYE CL., ROSENBAUM D., LOWE J.C., DEHUKE R.H., GENOVESE P.D.
Primary myocardial disease
ANN. INT. MED. 58, p. 426-441, 1963.

9. ELSTER S.K., HORN H., TUCKMAN L.R.
Cardiac hypertrophy and insufficiency of unknow etiology : a clinical and pathologic studies of 10 cases.
AMER. J. MED. 18, p. 900-922, 1955.

10. ENDERLE J.
Introduction. Classification des myocardiopathies non obstructives.
ACTA CARDIOL. 21, p. 245-271, 1966.

11. FEJFAR Z.
Cardiomyopathy. An international problem.
CARDIOLOGIA 52. p. 9, 1968.

12. FIALKOW P.J., FUNDENBERG H., EPSTEIN W.W.
"Acquired" antibody hemolytic anemia and familial aberrations in gamma globulius.
AM. J. MED. 36, p. 188, 1964.

13. FLETCHER G.F., WENGER N.K.
Auto-immune studies in patients with primary myocardial disease.
CIRCULATION 37, N6, p. 1032, 1968.

14. FOWLER N.O., GUERAN M., ROWLANDS D.T.
Primary myocardial disease.
CIRCULATION 23, p. 498, 1961.

15. FOWLER N.O.
Classification et dg des cardiomyopathies.
ACQUISITIONS N.P.C.V., 7, N1, p. 5-23, 1964.

16. FROMENT R., LOIRE R., BOISSEL J.P.
Rôle des facteurs dysgénétiques dans les myocardiopathies primitives non obstructives des adolescents ou adultes jeunes.
ARCH. MAL. COEUR. 65, N1, p. 7-17, 1972.

17. GILGENKRANTZ J.M., DUC M.L., FAIVRE G.
Résultats d'une étude systématique de l'électromyogramme dans les myocardiopathies primitives.
ARCH. MAL. COEUR 65, N1, p. 143-150, 1972.

18. GODEAU P. DI MATTEO J., LENEGRE J., PEQUIGNON H.
Conduite à tenir en présence d'une insuffisance myocardique d'allure primitive chez l'adulte.
PRESSE MED. 2, N76, p. 1429-1432, 1968.

19. GOODWIN J.F.
The non obstructive cardiomyopathy.
ACTA CARDIOL. 21, p. 272-284, 1966.

20. GOODWIN J.F.
Congestive and hypertrophic cardiomyopathies
LANCET 731, 1970.

21. GOULD L., MOHAMMAD Zaphir, CADER B., LYON AF.
Non obstructive primary myocardial disease. Hemodynamic studies in 14 cases.
AMER. J. CARDIOL. 22, N4, p.,523, 1968.

22. GROSGOGEAT Y., CHAPELLE M., BENHAIM R., SOULIE J.
Myocardiopathie primitive avec anomalie de la strie Z.
ARCH. MAL. COEUR 63, (12), p. 1673-1687, 1970.

23. HAMBRY R.I. RAIA F.
ECG aspects of primary myocardial disease in 60 patients.
AM. HEART J. 76, N3, p. 316-328, 1968.

24. HARVEY W.P., SEGAL J.P., GUREL R.
Les aspects cliniques de la maladie primitive du myocarde.
ACQUIS. NPCV, 7, N1, p. 25-50, 1964.

25. HAYES W.L., DIMOND EG. CROCKETT JE.
Idiopathic cardiomegaly with extreme cardiac enlargement, hypoplasic aorta primary or secondary factor.
AM. J. CARDIOL. 4, p. 528, 1959.

26. HAYES WL., DIMOND EG., CROCKETT JE.
Idiopathic cardiomegaly with extreme cardiac enlargement.
AMER. J. CARDIOL. 4, p. 528, 1959.

27. HIGGINSON J., ISAACSON C., SIMSON I.
The pathology of cryptogenic heart disease
ARCH. PATH. 70, p. 497, 1960.

28. HIMBERT J.
Cardiopathies primitives de l'adulte.
PRESSE MEDICALE 74, p. 2151, 1966.

29. HIMBERT J.
Maladies du myocarde.
MALADIES DE L'APPAREIL CARDIO–VASCULAIRE – FLAMMARION, Tome I, p. 589, 1968.

30. HIMBERT J., GAY J., PARAISO N., HANANIA G., LENEGRE J.
Evolution des myocardiopathies primitives (Traitement, pronostic).
ARCHIVES MAL. COEUR 65, N1, p. 35-50, 1972.

31. HOLLISTER R.M., GOODWIN J.P.
The ECG in cardiomyopathy.
BRIT. HEART J. 25, p. 357, 1963.

32. HORAN L.G., FLOWERS N.C., THOMAS J.R., TOLLESON W.J.
Le vectocardiogramme spatial dans la cardiomyopathie idiopathique.
ACQUISITIONS NPCV 7, N1, p. 131-141. 1964.

33. JAMES TN.
Une conception étiologique des cardiomyopathies d'origine indéterminée.
ACQUISITIONS N PCV 7, N1, p. 53-74, 1974.

34. JOSSERAND E., GALLAVARDIN L.
De l'asystolie progressive des jeunes sujets par myocardite subaiguë primitive.
ARCH. GEN. DE MED. 6, p. 513-548. 1901,

35. LAINEE R.
Aspects cliniques et pronostic des hypertrophies des I C primitives de l'adulte.
VIE MEDIC. 51, p. 185-188, 1970.

36. LARCAN A., GAUCHER P.
Les cardiopathies primitives. Essai d'interprétation métabolique.
ACTA CARDIOL. 21, p. 316-340, 1966.

37. LEADING ARTICLE
Cardiomyopathy.
BRIT. MED. J. 56-57, N2, p. 589-590, 1969.

38. LENEGRE J.
Myocardiopathies non obstructives primitives. Editorial.
ARCH. MAL. COEUR 65, N1, p 1-6, 1972.

39. LEVY RL., ROUSSELOT LM.
Cardiac hypertrophy of unknown etiology in young adults : clinical and pathological study of 3 cases.
AMER. HEART J. 9, p. 170-195, 1933.

40. LEVY RL., VON GLAHN WC.
Cardia hypertrophy of unknown cause.
AMER. HEART. J. 28, p.714-741, 1944.

41. Mc DERMOTT P.H., DELANEY RL., EGAN JD., SULLIVAN JF.
Myocardosis and cardiac failure in men.
JAMA, 98, p. 253, 1969.

42. MAC KUSICK V.A.
A genetical view of cardiovascular disease.
CIRCULATION, 30, p. 326-357, 1964.

43. MARRIOT J.L.
Anomalies ECG dans la maladie primitive du myocarde.
ACQUISITIONS NOUV. PATH. CARDIO. VASC. 7, p. 113, 1964.

44. MARTIN–NOEL P., DENIS B., GRUNDWALD D., RIVAL M., MALLION J.M.
A propos d'un cas extrême de myocardiopathie hypertrophique d'origine indéterminée.
MED. LYON 51, p. 623-628, 1970.

45. MASSUMI R.A., RIOS J.C., GOOCH A.S., NUTTER D., DEVILA V.T., DATLOW D.W.
Primary myocardial disease. Report of 50 cases and review of the subject.
CIRCULATION, 31, p. 19, 1965.

46. MATTINGLY T.W.
Changing concepts of cardial disease
JAMA 191, p. 33, 1965.

47. MATTINGLY T.W.
Clinical concept of primary myocardial disease : classification and a few notes on management and prognosis.
CIRCULATION 32, p. 845, 1965.

48. MUCHSAM G.E., PSCHIBUL F., SCERBO J.E.
The natural history of idiopathic cardiomegaly
AM. HEART J. 67, p. 173, 1964.

49. PANNIER R., JANSSENS P.G., REINARDS J.
La fibrose endomyocardique.
ACTA CARDIOLOG. 21, p. 358-366, 1966.

50. PENTHER P., GERBAUX A., LENEGRE J.
L'I.M. dans la M.C.N.O.
ARCH. MAL. COEUR, 65, N5, p. 543, 1972.

51. PERLOFF J.K., LINDGREN K.M. GROVES B.M.
Insuffisance cardiaque d'étiologie rare ou fréquemment méconnue.
A.N.P.C.-V. 12, p. 453-495, 1970.

52. PERRIN A., FROMENT R., LENEGRE J.
Insuffisance cardiaque des jeunes sujets par sclérose myocardique dense et diffuse, d'origine tuberculeuse, incertaine ou inconnue. Le problème des myocardites subaiguës primitives de JOSSERAND & GALLAVARDIN.
CARDIOLOGIA 22, p. 257, 1953.

53. PERRIN A., LOIRE R.
Classification anatomique des myocardiopathies non osbtructives d'étiologie indéterminée.
ACTA CARDIOL 21, p. 249, 1966.

54. PIETRAS R.J., MEADOWS W.R., FORT M., SCHARPS J.T.
Hemodynamic alterations in idiopathic myocardiopathy including cine-angiography from the left heart chambers.
AMER. J. CARD. 16, p. 672, 1965.

55. REID J.D., HAJDU S.I., ATTAH E.
Infantile cardiomyopathy : a previously unrecognized type with histiocytoïd reaction.
JOURNAL OF PEDIATRICS, 73, p. 335, 1968.

56. ROBIN E.D.
Cardiovascular disease : myocardiopathy.
ANNUAL REV. OF. MED. 12, p. 55, 1961.

57. SANDERS V.
Idiopathic disease of myocardium.
ARCH. INT. MED. 112, p. 661-676, 1963.

58. SERBIN R.A., CHOJNACKI B.
Idiopathic cardiac hypertrophy.
NEW ENGL. J. MED. 262, p. 10, 1955.

59. SHABETAI R., Mc GUIRE J.
Idiopathic cardiac hypertrophy simulating valvular heart disease.
AMER. HEART. J. 65, p. 124, 1963.

60. TAVEL ME., FISCH C.
Abnormal Q waves simulating myocardial infarction on diffuse myocardial disease.
AM. HEART. J. 68, p. 534, 1964.

61. TEARE D.
Asymetrical hypertrophy of the heart in young adults.
BRIT HEART. J. 20, p.1, 1958.

62. VAN CAUWENBERGE.
Cardiopathies au cours du LED.
ACTA CARDIOL. 21, p. 385-400, 1966.

63. YU P.N. COHEN J., SCHREINER B.F., MURPHY G.W.
Les modifications de l'hémodynamique dans la maladie primitive du myocarde.
ACQUISITIONS N PCV 7, p. 143-160, N2, 1964.

MYOCARDIOPATHIES OBSTRUCTIVES

1. BENCHIMOL A., LEGLER J.F., DIMOND E.G.
The carotid tracing and apex cardiogram in subaortic stenosis and idiopathic myocardial hypertrophy.
AM. J. CARDIOL. 11, p. 427, 1963.

2. BERCU B.A., DIETTERT G.A., DANFORTH W.H., PUND E.E. Jr, AHLVIN R.C., BELLIVEAU R.R.
Pseudoaortic stenosis produced by ventricular hypertrophy.
AMER. J. MED. 25, p. 814-818, 1958.

3. BRAUNWALD E. MORROW A.G., CORNELL W.P., AYGEN M.M., HILBISTH T.F.
Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis.
AMER. J. MED. 29, p. 924, 1960.

4. BRAUNWALD E., AYGEN M.M.
Idiopathic myocardial hypertrophy without congestion heart failure or obstruction to blood flow : clinical, hemodynamic and angio-cardiographic studies in 14 patients.
AMER. J. MED. 35, p. 7, 1963.

5. BRAUNWALD E., MORROW A.G., PIERCE G.E.
Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis.
CIRCULATION 30 (Suppl. 4), p.l, 1964.

6. BRAUNWALD E., LAMBREW C.T., RICKOFF S.D., ROSS J. Jr, MORROW A.G.
Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis : I. Description of the disease based on an analysis of 64 patients.
CIRCULATION 30 (suppl. IV), IV-3, 1964.

7. BROCK R.
Functional obstruction of the left ventricle (acquired aortic subvalvular stenosis).
GUY'S HOSP. REP. 106, p. 221, 1957.

8. BROCK R.
Functional obstruction of the left ventricle (acquired aortic subvalcular stenosis).
GUY'S HOSP. REP. 108, p. 126, 1959.

9. BROCKENBROUGH E.C., BRAUNWALD E., MORROW A.G.
Hemodynamic technique for the detection of hypertrophic subaortic stenosis.
CIRCULATION 23, p. 189, 1961.

10. ETCHEGARAY R.
Diagnostic des myocardiopathies obstructives dans un laboratoire de phonomécanographie.
MEMOIRE D'ASSISTANT ETRANGER, FACULTE DE MEDECINE – PARIS 1972.

11. GERBAUX A., BINET J.P., FERRANE J., LENEGRE J., MAURICE P.
La myocardiopathie obstructive.
PRESSE MEDICALE 77, p. 797, 1969.

12. GERBAUX A., PENTHER Ph., GILLET J.L.
Les sténoses musculaires des ventricules.
REV. PRAT. 20, p. 241-280, 1970.

13. GILGENKRANTZ J.M., CHERRIER F., PETITIER H.
Cardiomyopathie obstructive du V.G. avec B.A.V. complet.
ARCH. MAL. COEUR 61, p. 510-517, 1968.

14. GOODWIN J.F., GORDON H., HOLLMAN A., BISHOP M.B.
Clinical aspects of cardiomyopathy.
BRIT. MEDICAL J. 1, p. 69, 1961.

15. MATTINGLY T.W., MC GUIRE, SHABETAL R.
Muscular hypertrophy of the left ventricle.
TR. AM. CLIN. & CLIMATOL. A. 73, p. 136, 1961.

16. MORROW A., BRAUNWALD E.
Functionnal aortic stenosis. A malformation characterized by resistance to left ventricular outflow without anatomic obstruction.
CIRCULATION 20, p. 181, 1959.

17. NELLEN M., GOTSMAN M.S., VOGELPOEL L., BECK W., SCHRIRE V.
Effects of prompt squatting on the systolic murmur in idiopathic hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
BRIT. MED. J. 3, p. 140, 1967.

18. PEARSE A., GE.
The histochemistry and electron microscopy of obstructive cardiomyopathy.
CIBA FOUNDATION SYMPOSIUM : "Cardiomyopathies", p. 132, 1964.

19. SOULIE P., FORMAN J., DELZANT J.F.
Sténose musculaire du V.G: hémodynamique et phonocardiographie intra-cardiaque.
ARCH. MAL. COEUR. 60, p. 147. 159.

20. STERBA St.
La sténose musculaire du ventricule gauche.
Thèse d'agrégation PARIS 1969.

21. VAN NORDEN S., OLSEN E.G.I., PEARSE A.G.E.
Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, a histological, histochemical and ultrastructural study of biopsy material
CARDIOVASC. RES. 5, p. 118, 1971.

22. WIGLE E.D., HEIMBECKER R.O., GUNTON R.W.
Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis.
CIRCULATION 26, p. 325, 1962.

MALADIE DE FRIEDREICH

1. AMELOT C.
Contribution à l'étude de la Maladie de Friedreich. A propos d'une observation avec défaillance cardiaque.
THESE PARIS, N 1186, 34 p. 1962.

2. BRUSCA A., POLITI G., LAVEZZARO G., GANDOLFO S.
Les altérations E.C.G. de la Maladie de Friedreich. A propos de 9 cas.
PRESSE MED. 73, N17, p. 963-964, 1965.

3. BUFFONI L. et REBOA E.
Etude nosologique des lésions extra neurologiques de la Maladie de Friedreich.
MINERVA PED. 21, N33, p. 1540-1546, 1969.

4. BOEHM T.M., DICKERSON R.B., GLASSER S.P.
Hypertrophic subaortic stenosis occuring in a patient with Friedreich's ataxia.
AM. J. MED. SCI. 260, p. 279-284, 1970.

5. BOYER SH., CHISHOLM A.W., Mc KUSICK V.A.
Cardiac aspects of Friedreich's ataxia.
CIRCULATION 25, N3, p. 493-505, 1962.

6. CHACO J., TAUSTEIN I.
Myotonia dystrophica and Friedreich's ataxia in one patient.
EUROPEAN NEUROL. 2, N2, p. 123-126, 1969.

7. DELAYEUN J., LEFAUCONNIER J.M., WITCHITZ S.
Maladie de Friedreich avec douleurs angineuses.
COEUR ET MED. INT., 4, N3, p. 407-409, 1965.

8. ELLWOOD A.A.
Friedreich's ataxia with unusual heart complications.
CALIFORNIA MED. 68, p. 296, 1948.

9. EVANS N., WRIGHT G.
The electrocardiogram in Friedreich disease.
BRIT. HEART. J. 4, p. 91-102, 1942.

10. FERUGLIO G.A., SALA I.
Les troubles E.C.G. de la Maladie de Friedreich.
MINERVA MED. 53, N5, p. 106-109, 1962.

11. FRIEDREICH N.
Uber degenerative Atrophie der spinalen Hintersträuge.
ARCH. PATH. ANAT. PHYSIOL. CLIN. MED.
26, p. 391-433 et 433-459, 1863.
27, p. 1-26, 1863,
68, p. 145, 1876.
70, p. 140, 1877.

12. FROMENT R., VIGNON G., BAUD.
Dilatation et insuffisance cardiaques dans la Maladie de Friedreich.
JOURN. MED. LYON, p. 177, 1944.

13. GACH J.V., ANDRIANGE M., FRANCK G.
Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and Freidreich's ataxia. Report of a case and review of literature.
AM. J. CARDIOL. 27, p. 436-441, 1971.

14. GARCIA RIVERA R., COSW, AGUILAR J., INSA PEREZ L., BARCIA SALORIO D., LOPEZ MERINO V.
Cardiopathies dans la Maladie de Friedreich.
REV. CLIN. ESP. 120, N3, p. 225-238, 1971.

15. GAUTHIER E.J.
Cardiac disease in Friedreich's ataxia.
ANN. OF. INT. MED. 60, N5, p. 892-897, 1964.

16. GRAHAM G.R.
Friedreich's disease. Dans : cardiomyopathies.
CIBA SYMPOSIUM Wolstensholm GEW, O' Connor M. Ed. London, Churchill, Ltd, p. 358-375, 1964.

17. GRYNBERG J.C.
L'atteinte cardiaque dans la Maladie de Freidreich.
Thèse PARIS, Ed. AGEMP. 1963.

18. GUILLAIN G., MOLLARET P.
Le syndrome cardio-bulbaire de la Maladie de Freidreich.
PRESSE MED. 40, p. 1621-1624, 1932.

19. GUILLAIN G., MOLLARET P.I.
Maladie de Freidreich avec altérations électrocardiographiques progressives et solitaires.
BULL. et MEM. SOC. MED. HOP. PARIS 23, p. 1577, 1932.

20. HARTMANN J.M., BOOTH R.W.
Friedreich's ataxia : a neurocardiac disease.
AM. HEART. J. 60, p. 716, 1960.

21. HECK A.F.
Heart disease in Friedreich's ataxia .
NEUROLOGY 13, N7, p. 587-600, 1963.

22. HEJTMANCIK M.R., BRADFIELD J.Y. Jr, MILLER G.V.
Myocarditis and Friedreich's ataxia.
AM. HEART. J. 38, p. 757, 1949.

23. HEWER R.
The heart in Friedreich's ataxia.
BRIT. HEART. J. 31, N1, p. 5-14, 1969.

24. IVEMARCK B., THOREN C.
The pathology of the heart in Friedreich's ataxia. Changes in coronary arteries and myocardium.
ACTA MED. SCAND. 175, p. 227-237, 1964.

25. JAGER B.V., FRED H.L., BUTLER R.B., CARNES W.H.
Apparition de pigmentation rétinienne, d'ophtalmoplégie, d'ataxie, de surdité et de bloc cardiaque. Rapport d'un cas avec résultats d'autopsie.
AM. J. MED. 29, N5, p. 888-893, 1960.

26. JAMES T.N., FISCH C.
Observations on the cardiovascular involvement in Friedreich's ataxia.
AMER. HEART. J. 66, p. 164-170, 1963.

27. JAMES T.N.
An etiology concept concerning the obscure cardiomyopathies.
PROGR. CARDIOVASC. DIS. 7, p.43, 1964.

28. KOLB P., COOK SUP SO, BLOMER H.
Cardiopathie dans l'ataxie de Freidreich (revue des cas décrits depuis 1929 et 10 observations personnelles).
ARCH. KREISLAUFF 42, N1-4, p. 112-156, 1963.

29. KOLB P., HUTH A.
Cardiopathie dans le cas d'ataxie de Friedreich.
ZSCHR. KREISLAUFF 51, N11/12, p. 574-584, 1962.

30. LAUBRY C., HEIM DE BALSAC R.
A propos des troubles cardiaques de la Maladie de Friedreich.
BULL. SOC. MED. HOP. PARIS 52, p. 756-759, 1936.

31. LEADING ARTICLES
Heart in Freidreich's ataxia.
BRIT. MED. J. N5411, p. 707-708, 1964.

32. LORENZ T.H., KORTZ C.M., SHAPIRO H.H.
Cardiopathy in Friedreich's ataxia. Review of literature and analysis of cases in 5 siblings.
ARCH. INTERN. MED. 86, p. 412-426, 1950.

33. MANNING G.W.
Cardiac manifestations in Friedreich's ataxia.
AMER. HEART. J. 39, p. 799-816. 1950.

34. MOLLARET P.
La maladie de Friedreich. Etude physio-clinique.
THESE PARIS 1929.

35. NADAS A.S., ALIMURUNG M.N., SIERACKI L.A.
Cardiac manifestations of Friedreich's ataxia.
NEW ENGLAND J.MED. 244, p. 239-244, 1951.

36. NEIMANN N. et coll.
Maladie de Freidreich avec manifestations cardiaques sévères et état prédiabétique d'un garçon de 8 ans.
ARCH. FRANC. PED. 21, N9, p.1049-1062, 1964.

37. NOVICK R., ADAMS P., ANDERSON R.S.
Cardiac manifestations of Friedreich's ataxia in children.
J. LANCET 75, p. 62-75, 1955.

38. PERNOT G., TRIDON P., WORMS A.M., ROSSIGNOL G.
Les troubles cardiaques de la Maladie de Friedreich (à propos de 8 observations)
ANN. MED. NANCY 9, p. 495-509, 1970.

39. PINARD–BERTELLETTO J.P.
Contribution à l'étude de la Maladie de Friedreich (à propos d'un cas avec atteinte cardiaque chez un enfant de 9 ans).
LYON MED. 226, N15, p. 340-341, 1971.

40. PITT G.N.
On a case of Friedreich's disease, its clinical history and post mortem appearences.
GUY'S HOSP. REP. 44, p. 369, 1887.

41. ROBINSON N.
Etude enzymatique du myocarde dans l'ataxie de Friedreich.
NEUROLOGY 16, N11, p. 1135-1140, 1966.

42. ROSSIGNOL Gisèle
La cardiomyopathie dans la maladie de Friedreich - A propos de 8 observations
THESE NANCY dactylographiée N 121, 1969.

43. ROTH M.
On a possible relationship between hereditary ataxia and peroneal muscular atrophy.
BRAIN 71, p. 416, 1948.

44. RUSSELL D.S.
Myocarditis in Friedreich's ataxia
J. PATH. BACT. 58, p. 739-748, 1946.

45. SCHILERO A.J., ANTZIZ E., DONN J.
Freidreich's ataxia and its cardiac manifestations.
AM. HEART. J. 44, p. 805-822, 1952.

46. SJOGREN T.
ACTA PSYCH. NEUROL. 27, 1943.

47. SOBERON A.J., NERI R.I., CEPEDA de la PANA A., ARROYO L.S.
Familial myocardosis : a review of 4 cases.
ACTA CARDIOLOGICA 2, N6, p. 636, 1954.

48. SOULIE P., VERNANT P., COLONNA D., GRYNBERG J.C.
Aspects cardiaques de la Maladie de Friedreich
COEUR ET MED. INT. 4, N3, p. 311-319, 1965.

49. SOULIE P., VERNANT P., GAUDEAU S.
Le coeur dans la Maladie de Friedreich. Etude hémodynamique droite et gauche.
MALATTIE CARDIOVASCULARI 7, p. 369-386.

50. STERLIN M., DALMAIS, PLAUCHU.
Maladie de Friedreich avec manifestations cardiaques et diabète acidosique.
LYON MED. 92, N 29, p. 119-125, 1960.

51. TANIGUCHI R.
Dominant spino-pontine atrophy : report of a family through three generations.
J. NEUROPATHOL. EXP. NEUROL. 30, p. 131-132, 1971.

52. THILENIUS O.G., GROSSMAN B.J.
L'Ataxie de Friedreich avec cardiopathies chez les enfants.
PEDIATRICS 27, N2, p. 246-254, 1961.
Friedreich's ataxia
AM. HEART. J. 66, p. 164, 1963.

53. THOREN C.
Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia : with studies of cardiovascular and respiratory fonction.
ACTA PAEDIAT. Suppl. 153, p. et...., 1964.
ACTA PAEDIAT. 53, N4, p. 388-389, 1964.

54. URICH H., NORMAN R.M., LLOYD O.C.
Supra-segmental lesions in Friedreich's ataxia.
CONFIN. NEUROL. (BASEL), 17, p. 360, 1957.

DYSTROPHIE MUSCULAIRE PROGRESSIVE

1. BERBLINGER W., DUKENS J.
Der kardio intestinale symptomen-komplex bei der progressiven muskuldystrophie.
ZTSCHR. KINDER H. 47, p1, 1929.

2. BERENBAUM A.A., HOROWITZ W.
Heart involvement in progressive muscular dystrophy. Report of a case with sudden death.
AM. HEART J. 51, p. 622-627, 1956.

3. BERT J.M., BARATI H.
Le coeur dans les myopathies
MONTPELLIER MED. 21-22, p. 13, 1942.

4. BEVANS M.
Changes in musculature of the gastro intestinal tract and myocardium in progressive muscular dystrophy.
ARCH. PATH. 40, p. 225, 1945.

5. BJORCK G., STIGELL P.
Dystrophia myotonica. A follow-up study of a family with associated heart disease.
ACTA MED. SCAND. 175, p. 395, 1964.

6. BOAS E.P., LOWENBERG H.
The heart rate in progressive muscular dystrophy.
ARCH. INT. MED. 47, p. 376, 1931.

7. BRETON A., GAUDIER B., TRAISNEL M., PONTE C.
Etude du taux des transaminases et de l'aldolase sérique au cours des myopathies.
PRESSE MED. 67, p. 2329, 1959.

8. COHEN S.
Myocardial fibrosis in progressive muscular dystrophy.
J. MED. 17, p. 26-28, 1936.

9. DEMANY M.A., et ZIMMERMAN H.A.
Progressive muscular dystrophy : hemodynamic, angiographic, and pathologic study of a patient with myocardial involvement.
CIRCULATION 40, N3, p. 377-384, 1969.

10. DEMOS J.
Un nouveau problème posé par la myopathie humaine : les troubles des temps de circulation et liaison avec l'activité enzymatique sérique.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP. PARIS 77, p. 636-646, 1961.

11. DUKE M., CROSBY D.J.
Clinical, hemodynamic, electrocardiographic and vectorcardiographic observations in progressive muscular dystrophy of 34 years duration.
AMER. HEART. J. 67, p. 251, 1964.

12. EMERY A.E.H.
Abnormalities of the electrocardiogram in female carriers of Duchenne muscular dystrophy.
BRITISH MED. J. 2, N 5654, p. 418-420, 1969.

13. FAIVRE G., DODINOT B., VINIAKER H., THIRIET M., BRICHET.
Les troubles de la conduction cardiaque au cours des dystrophies musculaires progressives non myotoniques.
COEUR ET MED. INT. 10, N1, p. 29-37, 1971.

14. FANJOUX J.
Muscles squelettiques et maladies du myocarde.
THESE PARIS 1957.

15. FANJOUX J.
Le coeur dans les myopathies.
COEUR ET MED. INT. 1, p. 219-224, 1962.

16. FITCH Ch. W., AINGER L.E.
The Franck vectocardiogram and the electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy.
CIRCULATION 35, p. 1124-1140, 1967.

17. FERRARI G.
Il cuore nelle miopatie. Studio analitico del trecciato electrocardiografico di 24 bambini affetti do myopatias.
PEDIATRIA 21, p. 375-387, 1969.

18. GAILANI J., DANOWSKI J.S., FISHER D.S.
Muscular dystrophy. Catheterization studies indicative latent congestive heart failure.
CIRCULATION 17., p. 583-588, 1958.

19. GIANNINI A., DELCARLO GIANNINI T.
Ricerche elettro cardiografiche nell a distrofia musculare progressiva (studione 34 casi).
SISTEMA NERVOSO 11, p. 291, 1959.

20. GIANNINI A.
Le alterazioni cardiache ni corso di distrofia musculare progressiva.
SISTEMA NERVOSO 11, p. 222, 1959.

21. GILGENKRANTZ J.M., DUC M. DUC M.L., HUA G., FAIVRE G.
Résultats d'une étude systématique de l'électromyographie dans les myocardiopathies primitives.
ARCH. MAL. COEUR 65, N1, p. 143-150, 1972.

22. GILROY J., CAHOLAN J.L., BERMAN R., NEWMAN M.
Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy.
CIRCULATION 27, p. 484, 1963.

23. GIRAUD G., LATOUR H., PUECH P., LEVY A., ROUJON J., BERTRAND A.
Myopathie avec atteinte cardiaque. Analyse de l'activation ventriculaire en dérivations endo-cavitaires.
MONTPELLIER MED. 50, p. 560.570, 1956.

24. GLOBUS J.M.
The pathologic findings in heart muscle in progressive muscular dystrophy.
ARCH. NEUROL. AND. PSYCHIAT. 9, 50, 1923.

25. GOODHART S.P.
Necropsy studies in 4 cases of progressive muscular dystrophy.
J. MOUNTSINAT HOSP. 9, p. 514, 1942.

26. GUILLAIN & ROUQUES
Le coeur dans les myopathies
ANN. MED. 31, p. 158, 1932.

27. GRANDELL F.
The heart in progressive muscular dystrophy.
AM. J. MED. SC. 231, p. 659, 1956.

28. HIMBERT J.
Les troubles cardiaques des myopathies
MED. INFANT. 7, p. 409-412, 1963.

29. HIMBERT J., BENRUBI R., DEMOS J.
L'E.C.G. dans les dystrophies musculaires progressives
ARCH. MAL. COEUR 57, p. 998-1018, 1964.

30. HIMBERT J.
L'atteinte cardiaque dans les myopathies.
REV. PRAT. 20, 2, p. 217-225, 1970.

31. HURWITZ S.
Primary myopathies : report of thirty six cases and review of the litterature.
ARCH. NEUROL. AND PSYCHIAT. 36, p. 1294, 1936.

32. JACKSON A., O'DONNEL M.J.
Progressive muscular dystrophy with 1/1 atrial flutter.
AM. HEART. J. 59, p. 277, 1960.

33. JAMES T.N.
Observation on the cardiovascular involvement, including the cardiac conduction system, in progressive muscular dystrophy.
AM. HEART. J. 64, p. 48-56, 1962.

34. JOSELEWICH M., KABANCHILK M.
Cardiopathies in course of dystrophy
PRENS. MED. ARGENT. 42, p. 3556, 1955.

35. KILBURN K.M., EAGAN J., SIEKER H.O., HEYMAN A.
Cardiopulmonary insufficiency in myotonic and progressive muscular dystrophy.
NEW. ENG. J. MED. 261, p. 1089, 1959.

36. KILOH L.G., NEVIN S.
Pseudohypertrophic muscular dystrophy with cardiomegaly.
PROC. ROY. SOC. MED. 44, p. 694, 1951.

37. KRAUS W.M.
The pulse curve in a case of progressive muscular dystrophy.
ARCH. NEUROL. AND PSYCHIAT. 27, p. 1444, 1932.

38. LEVIN S., BAENS G.S., NEINBERG T.
The heart in pseudo hypertrophic muscular dystrophy.
J. PEDIAT. 55, p. 460, 1959.

39. LISAN Ph., IMBRIGLIA J., LIKOFF W.
Myocardial disease associated with progressive muscular dystrophy.
AMER. HEART. J. 57. p. 913, 1959.

40. LOWENSTEIN A.S., ARBEIT S.R., RUBIN I.L.
Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy. An electrocardiographic and ballistocardiographic study.
AM. J. CARDIOL. 2, p. 528, 1962.

41. MANNING G.W., CROPP G.J.
The E.C.G. in progressive muscular dystrophy.
BRIT. HEART. J. 20, p. 416, 1958.

42. MOORE W.F. Jr.
Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy.
J. PEDIAT. 44, p. 683, 1954.

43. MOSCHINI J.
Ricerche elettrocardiografiche in soggeti con distrofia muscolare progressiva.
REV. CLIN. PEDIAT. 33, p. 429, 1935.

44. NOTHACKER W.G. NETSKI M.G.
Myocardial lesions in progressive muscular dystrophy.
ARCH. PATH. 50, p. 578-590, 1950.

45. PERLOFF L.K., O'DOHERTY D.
Heart in progressive muscular dystrophy
CIRCULATION 28, p. 784, 1963.

46. PERLOFF J.K., DE LEON A.C. Jr. O'DOHERTY D.
The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy.
CIRCULATION 33, p. 625, 1966.

47. PUDDU J., MUSSAFIA.
L'E.C.G. dans la dystrophie musculaire progressive.
ARCH. MAL. COEUR 32, p. 958, 1939.

48. ROSS J.
On a case of pseudo hypertrophic paralysis.
BRIT. MED. J. 1, p. 200, 1883.

49, RUBEIZ G.A., SAAB N.G.
Hemodynamic study in a case of progressive muscular dystrophy involving the heart.
AMER. J. CARDIOL. 10, p. 890, 1962.

50. RUBIN I.L., BUCHBERG A.S.
The heart in progressive muscular dystrophy.
AM. HEART. J. 43. p. 161-169, 1952.

51. SAUNIER J.Y.
Myopathie non myotonie à forme cardiaque prédominante (à propos de 6 observations dans une même fratrie). Thèse LYON. 69 p. Ed. AGEL. 1968.

52. SAZONOVA E.M., SOLOV'EVA E.A.
Modifications du myocarde chez les malades atteints de dystrophie musculaire progressive.
KARDIOLOGIA SSSR. 7, p. 148-149, 1967.

53. SCHAPIRA G., DREYFUS J.C., SCHAPIRA F.
L'élévation du taux de l'aldolase sérique, test biochimique des myopathies.
DEM. HOP. PARIS 29, p. 1917, 1953.

54. SCHAPIRO H.S., RIBEILIMA J., WENDT J.E.
Myocardial infarction in progressive muscular dystrophy.
AMER. J. CARDIOL. 14, p. 232-236, 1964.

55. SCHLIEPHAKE E.
Der kardio-intestinale symptomenkomplex bei der progressive muskeldystrophy.
ZTSCHR. F. KINDERH. 47, p. 85, 1929.

56. SCHOTT J., JACOBI M., WALD M.A.
Electrocardiographic patterns in the differential diagnosis of progressive muscular dystrophy.
AM. J. MED. SC. 229, p. 517, 1955.

57. SHANK R.E., GLIDER H., HOAGLAND C.L.
Studies on diseases of mucle. I. progressive muscular dystrophy : a clinical review of forty cases.
ARCH. NEUROL. AND. PSYCHIAT. 52, p. 431, 1944.

58. SKYRING A., Mc KUSICK V.A.
Clinical, genetic and electrocardiographic studies in childhood muscular dystrophy.
AM. J. MED. SC. 242, p. 534, 1961.

59. SLUCK A.C.
The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy.
CIRCULATION 38, p. 933-940, 1968.

60. STERNE J., LAVIEUVILLE M.
Manifestations cardiaques au cours des maladies du S.N. et musculaire.
GAZ MED. FRANCE P. 1925-1932, 1964.

61. STORSTEIN O., AUSTARHEIM K.
Progressive muscular dystrophy of the heart.
ACTA MED. SCAND. 150, p. 431, 1955.

62. STORSTEIN O., KINGE F.O.
Heart involvement in progressive muscular dystrophy.
ACTA PSYCHIAT. SCANDINAV. 36, p. 489, 1961.

63. STORSTEIN O.
Heart in progressive muscular dystrophy.
EXP. MED. SURG. 22, p. 13, 1964.

64. SUNDERMEYER J.F., GUBDJARNASON Ph. D., WENDT V.E., Den BAKKER P.B., BING R.J.
Myocardial metabolism in progressive muscular dystrophy.
CIRCULATION 24, p. 1348, 1961.

65. TOURNIAIRE A., FOURNIE G., BLUM J., SEMET J.
Le coeur dans la myopathie
ARCH. MAL. COEUR 48, p. 738-757, 1955.

66. VERNEYRE H., ROBERT J., SAUNIER J.Y., FRAISSE H., PERRIN A., FROMENT R.
Myopathies bénignes à forme cardiaque prédominante. A propos de 6 observations dans une même fratrie.
LYON MED. 2, n25, p. 1465-1483, 1969.

67. WAHI P.L., BHARGAVA K.C., MOHINDRA S.
Cardiorespiratory changes in progressive muscular dystrophy.
BRIT. HEART, J. 33, (4), p. 533-537, 1971.

68. WALTON J.M., NATTRA F.J.
On the classification, Natural history and treatement of the myopathies.
BRAIN, 77, p. 169-231, 1954.

69. WALTON J.N.
Disorders of volontary muscle.
LITLE, BROWN, BOSTON, p. 454, 1964.

70. WATSON D.G., KEITH J.D.
The Q wave in lead V6 in heart disease of infancy and childhood with special reference in diastolic loading.
AM. HEART. J. 63. p. 629, 1962.

71. WELSH J.D., LYNN T.N. Jr, HAASE G.R.
Cardiac fingings in 73 patients with muscular dystrophy.
ARCH. INT. MED. 112, p. 199, 1963.

72. WEISENFELD S., MESSINGER W.J.
Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy.
AM. HEART. J. 43, p. 170, 1952.

73. WITCHITZ S., DIAMANT–BERGER F.
Les faux aspects d'infarctus du myocarde et les anomalies de l'onde P au cours des myopathies.
COEUR MED. INT. 2, (3), p. 313-320, 1970.

74. ZATUCHNI J., AEGERTER E.E., MOLTHAN L., SHUMAN C.R.
The heart in progressive muscular dystrophy.
CIRCULATION 3, p. 846-853, 1951.

MALADIE DE STEINERT.

1. ARNASON G., BERGE Th., DHALBERG L.
Myocardial changes in dystrophia myotonica
ACTA MED. SCAND. 176, p. 536, 1964.

2. ANGLARD S.
La dystrophie myotonique de Steinert chez l'enfant. A propos de 4 observations personnelles.
THESE LYON N175, p. 130, 1970.

3. ASK-UPMARK E.
Cardiovascular observations in myasthenia gravis and dystrophia myotonica.
ACTA MED. SCAND. 116, p. 502-535, 1944.

4. BATTEN F.E., GIBB H.P.
Myotonia atrophica
BRAIN 32, p. 187-205, 1909.

5. BENOIST M.J.L.
Contribution a l'étude des troubles vasculaires observés au cours de la maladie de Steinert.
THESE PARIS, n 599, 66 pages, 1955.

6. BICKEL G., FABRE J.
Atteinte du myocarde dans les dystrophies musculaires progressives.
ENCYCL. MED. CHIR. 11020, F10, p.1-2, 1954.

7. BIREMBAUX P.
A propos d'un cas de maladie de Steinert.
THESE PARIS N85, 64 p. 1969.

8. BJORCK G., STIGELL P.
Dystrophia myotonica : a follow up sutdy of a family with associated heart disease.
ACTA MED. SCAND. 175, p. 395, 1964.

9. BLACK W.C., RAVIN A.
Dystrophia myotonica : autopsy observations in 5 cases.
ARCH. PATH. 44, p. 176-191, 1947.

10. BOUDIN G., BARBIZET J., LEPRAT J.
Maladie de Steinert, Etude clinique biologique de 5 membres d'une même famille.
SEM. HOP. PARIS 31, N1, p. 19-26, 1955.

11. BOWEN P., LEE C.S.N., HARVEY J.C.
Translocation réciproque équilibrée entre 2 chromosomes groupe D dans une famille ayant une dystrophie myotonique.
AM. J. MED. SC. 225, p. 368-375, 1968.

12. BRETON A., GAUDIER B., TRAISNEL M., PONTE C.
Etude du taux des transaminases et de l'aldolase sérique au cours des myopathies.
PRESSE MED. 67, p. 2329, 1959.

13. BRUJET P., DELAUNAY A., MEIGUIEN Ch., GAUTHIER.
Les transaminases en biologie.
PRESSE MED., 66, p. 2131, 1958.

14. BULLOCH R.T., DAVIS J.L., MASAUKI H.
Dystrophie myotonique avec bloc cardiaque. Etude au microscope électronique et lumineux.
INTERNAT. MED. DIG. 83, N11, p. 480-481, 1967.

15. CACHIN, BEAUMONT, CHAMBRON
SEM. DES HOP. (Sem. Méd.) 25, p. 403, 1951.

16. CANNON P.J.
The heart and lungs in myotonic muscular dystrophy.
AM. J. MED. 32, N5, p. 765-775, 1962.

17. CANT WELL D.F., HICKEY K.M.
Dystrophia myotonica with cardiac symptoms.
IRISH J.MED. SCI. 6, p. 360, 1954.

18. CARROT E., CHARLIN, PARAIRE.
Myotonie atrophique à forme hémiplégique avec trouble du rythme cardiaque d'origine neurovégétative.
EUROPEAN NEUROL. 2, N2, p. 123-126, 1969.

19. CHACO J., TAUSTEIN I.
Myotonie dystrophique et ataxie de Friedreich chez un même malade.
EUROPEAN NEUROL. 2, N2, p. 123-126, 1969.

20. CHURCH SC.
The heart in myotonia atrophica (Seatle).
ARCH. OF INT. MED. 119, N2, p. 176,181, 1967.

21. COERS
ACTA CLIN. BELG. 7 N5, p. 407, 1952.

22. DELEAGE
Etude clinique sur la Maladie de Thomsen.
THESE PARIS, 1890.

23. DELL'ACQUA G., RUBERTI A., FINZI C.M., MANZOLI U., ANTONIOLI G.
Evolution de l'E.C.G. chez une lignée porteuse de dystrophie myotonique.
MINERVA MAD. GIULIANA, 3, N2, p. 68-71, 1963.

24. DUMAINE L., LOZERON P.
Contribution à l'étude clinique et génétique de la dystrophie myotonique (Steinert) et de la myotonie congénitale (Thomsen). Description de 8 familles atteintes de la Maladie de Steinert et d'un nouveau cas de Maladie de Thomsen.
J. GENET. HUM. 10, N3/4, p. 221-296, 1961.

25. EVANS W.
The heart in myotonica atrophica
BRIT. HEART J., 6, p. 41-47, 1944.

26. FAU R.
Myotonie atrophique (Maladie de Steinert).
REV. PRAT. 5, N9, p. 889-891, 1955.

27. FEARRINGTON E.L., GIBSON T.C., CHURCHILL R.S.
Vectocardiographic and electrocardiographic findings in myotonia atrophica.
AMER. HEART. J. 67, N5, p. 599-609, 1964.

28. FISCH C.
The heart in dystrophia myotonica.
AM. HEART. J. 41, p. 525-538, 1951.

29. FISCH C. & EVANS P.
Heart in dystrophia Myotonica : report of autopsied case.
NEW. ENG. J. MED. 251, p. 527-529, 1954.

30. FUMAGALLI B., SAVOLDI F.
Il cuore nella distrofia miotonica
RIV. PAT. NERV. MENT. 81, N1, p. 123-132, 1960.

31. GARDE A., MEUNIER P., BONILLAT G.
Amyotrophies de la main, les myopathies distales.
REV. PRAT. 14, p. 477-565, 1964.

32. GORDIN R., KOSKENOJA M., LAMBERG B.A., LINDQUIST C., OLIN-LAMBERG C., PIHKANEN T.
Myotonic dystrophy. Report of five cases.
ACTA MED. SCAND. 166, p. 151, 1960.

33. GFELLER G. et ROUX J.L.
L'atteinte cardiaque dans la myotonie atrophique de Steinert.
CARDIOLOGIA 42, N3, p. 200-205, 1963.

34. GRIFFITH T.W.
On myotonia
QUART J. MED. 5, p. 229-249, 1912.

35. GUILLAIN, ROUQUES
ANN. MED. 31, p. 158, 1932.

36. HARPER P.S., DYKEN PR.
Early onset dystrophia myotonica. Evidence suporting a maternal environmental factor.
LANCET 2, 7767, p. 53-55, 1972.

37. HOLLAND C.M., HILL S.R. Jr.
La myotonie dystrophique : relation de 6 cas dans une même famille, analyse des altérations métaboliques
ANN. of INT. MED. 44, N4, p. 738-753, 1956.

3. HOLT J.M., LAMBERT E.H.N.
Heart disease as the presenting feature in myotonia atrophica.
BRIT. HEART. J. 26, N3, p. 433-436, 1964.

39. ISHERWOOD I., MAWDSLEY C.
Aspects familiaux des variations radiologiques dans la myotonie dystrophique.
ACTA RADIOL. 1, N2, p. 110-117, 1963.

40. JANBON, BERTRAND, IZARN.
Forme mortelle de la Maladie de Steinert.
PRESSE MED. 57, p. 451, 1949.

41. JUST M., LEVENBERGER A., JORAY R., BERGER H.
Une lignée avec myotonie progressive de Steinert dont 2 cas chez l'enfant.
ANN. PAED. 194, N3, p. 187-188, 1960.

42. KILBURN K.M., EAGEN J., SIEKER H., HEYMAN A.
Cardiopulmonary insufficiency in myotonic and progressive muscular dystrophy.
NEW ENGL. J. MED. 261, p. 1089, 1959.

43. KILBURN K.H., EAGEN J.T., HEYMAN A.
Insuffisance cardiopulmonaire associée à une dystrophie myotonique
AM. J. MED. 26, N6, p. 929-935, 1959.

44. KLINKERFUSS G.H.
Etude au microscope électronique de la dystrophie myotonique
ARCH. OF NEUROL. 16, N2, p. 181-193, 1967.

45. KILPATRICK J.A., CAUGHEY J.E.
Changes in the heart in dystrophia myotonica
AUST. ANN. MED. 4, p. 200-207, 1955.

46. KNUPPEL H., MOELLER H.C.
Herz und dystrophia myotonica
DTSCH Z. NERVENHEILK, 179, p. 36-47, 1959.

47. KOHN N.N., FAIRES J.S., RODMAN T.
Unusual manifestations due to involvement of unvolontary muscle in dystrophia myotonica
NEW ENGL. J. MED. 271, p. 1179, 1964.

48. Von KUHN E.
Entwicklung eines linksschenkelblockes bei myotonischer dystrophie.
SCHWEIZ. MED. WSCHR. 90, p. 1160-1161, 1960.

49. KUHN E., HELLER A.
Trouble de la contraction du muscle cardiaque dans la dystrophie myotonique
SCHWEIZ MED. WSCHR., N39, p. 1008-1010, 1959.

50. KUHN E.
Coeur et circulation dans la dystrophie myotonique
ZSCHR. KREISLAUFF 50, N3/4, p. 149-161, 1961.

51. KUHN E., HOLLDACK K.
Recherches sur le coeur dans la dystrophie myotonique.
NERVENARZT 26, N8, p. 334-335, 1955.

52. LAPLANE D.
Données récentes sur les myopathies
PRESSE MED. 70, p. 43, 1962.

53. LAPLANE D.
Maladies des muscles striés
REV. PRAT. 14, p. 477-565, 1964.

54. LAURENT J.
Contribution à l'étude de la Maladie de Steinert et de ses manifestations cardiaques
THESE NANCY 259 p. dactylographiées, 1964.

55. LEGRAND R., DESRUELLES J., RABACHE R.
Etude E.C.G. de 5 cas de Maladie de Steinert.
FRANCE MED. 16, N7, p. 13, 1953.

56. LICHFIELD J.A.
A.V. Dissociation in dystrophia myotonica
BRIT. HEART. J. 15, p. 357, 1953.

57. LINQUETTE M., BELBENOIT Cl., MAY J.P., FOURLINNIE J.C., LUEZ G.
Manifestations cardiaques au cours de la Maladie de Steinert (à propos de 10 observations)
SEMAINE HOP. PARIS 43, N48, p. 2996-3004, 1967.

58. MAAS O., PATERSON A.S.
Dystrophia Myotonica as a generalized disease.
MONAT SS CHR. F. PSYCHIAT. U. NEUROL. 113, p. 79-99, 1947.

59. MAHOUDEAU D., DELANAS J., DAUM S., DUBRISAY J.
Les manifestations C.V. de la maladie de Steinert (à propos d'une observation)
1) B.M. SOC. MED. HOP. PARIS 72, N14/15, p. 383-388, 1956.
2) PRESSE MED. 64, p. 817, 1956.

60. MAHOUDEAU D., GRUNER J., DUBRISAY J., AULLAS M. et KAPLAN G.
Maladie de Steinert. Etude histologique de 3 cas au microscope électronique.
PRESSE MED. 69. N40, p. 1722-1724, 1961.

61. MARRIOTT H.J.L.
Anomalies électrocardiographiques dans la Maladie primitive du myocarde.
ACQUISITIONS NOUV. PATH. CARDIO-VASC. 7, p. 113, 1964.

62. MILLER P.B.
Myotonic dystrophy with E.C.G. abnormalities. Report of a case.
AM. HEART J. 63, N5, p. 704-707, 1962.

63. MONDON H., PASQUET P.
Le coeur dans la myotonie atrophique
ARCH. MAL. COEUR, 32, 4, p. 401, 1939.

64. MORAND P., LAMAGNERE J.P., RAYNAUD P., FRANCOIS H.
Un cas de Maladie de Steinert avec localisation cardiaque
COEUR et MED. INT. 7, N4, p. 563-570, 1968.

65. NOTH PH., ESSEX H.E., BARNES A.R.
The effect of intraveinous injection of acetylcholine on the E.C.G. of the dog.
PROC. STAFF MEET. MAYO CLIN. 14, p. 348-352, 1939.

66. ORNDAHL G., THULESIUS O., ENESTROM S., DEHLIN O.
The heart in myotonic disease
ACTA MED. SCAND. 176, N4, p. 479-491, 1964.

67. PACHOMOV N., GAUGHEY J.E.
Dystrophia myotonica
NEUROLOGY 10, p. 28, 1960.

68. PAYNE C.A., GRENFIELD J.C. Jr.
E.C.G. abnormalities associated with myotonic dystrophy
AM. HEART. J. 65, N4, p. 436-440, 1963.

69. PETKOWICH N.J. DUNN M., REED W.
Myotonia dystrophica with A.V. dissociation and Stokes-Adams attacks.
AMER. HEART J. 68, N3, p. 391-396, 1964.

70. PLAUCHU M., PERRIN A., DELAHAYE J.P.
Contribution à l'étude des lésions cardiaques au cours de la myotonie atrophique de Steinert (à propos d'une observation anatomo-clinique).
LYON MED. N5, p. 243-253, 1963.

71. PRUZANSKI W., ADLER H.
Myotonic dystrophy, acute intermittent porphyria and neurofibromatosis in one patient.
ACTA GENET. BASEL. 16, p. 103-112, 1966.

72. RIMBAUD L., SERRE H., PASSOUANT P.
Le coeur dans la Maladie de Steinert
ARCH. MAL. COEUR, 40, p. 37, 1947.

73. RINZLER S.
Le coeur dans la myotonie atrophique
NY STATE J. MED. 49, N9, p. 1048-1050, 1949.

74. RITZMANN J.W., MORRIC J.F., BRISTOW J.D., PITCAIRN D.E., GRISWOLD H.F.
Cardiopulmonary abnormalities in myotonic dystrophy
CIRCULATION 28, p. 790, 1963.

75. ROSENTHAL G., CHAFFEE W.R.
L'arythmie cardiaque dans la dystrophie myotonique
NY STATE J. MED. 67, N7, p. 940-945, 1967.

76. ROSSOLIMO G.
De la myotonie atrophique
NOUV. ICONOGR. SALPETRIERE 15, p. 63-77, 1902.

77. ROUTIER G., CHOTEAU Ph.
Maladie de Steinert avec atteinte cardiaque
JOURN. SC. MED. LILLE, 84, N4, p. 203-208, 1966.

78. ROUXEL P., LE BIHAN G., COURGEON P., GOUFFAULT J.
Les manifestations cardiovasculaires de la Maladie de Steinert.
OUEST MED. 23 (5) p. 467-471, 1970.

79. ROUZAUD M. BERTRAND J., LAMISSE F., KIFFER A., PELLETIER J., DUPREY J.
Un cas de Maladie de Steinert
CAHIERS COLLEGE MED. HOP. 8, p. 423-427, 1967.

80. SARROUY C. et coll.
La Maladie de Steinert chez l'enfant. Etude d'une famille.
ANN. PED. (Suppl. Sem. Hop. Paris), 42, N26/27-6/7, 1648/p.440 - 1655/p.447, 1966.

81. SCHLINDER J., FORSTER R.
Elektrokardiogrammbefunde bei dystrophia myotonica. Dystrophia cordis myotonica
CARDIOLOGIA 19, N1, p.18-29, 1951.

82. SCHOTLAND D.L.
An electron microscopic investigation of myotonic dystrophy.
J. NEUROPATH EXP. NEUROL. 29, p. 241-253, 1970.

83. SLATT B.
Myotonia dystrophia - a review of 17 cases.
CANAD. MED. ASS. J. 85, p. 250, 1961.

84. SPILLANE J.D.
The heart in myotonia atrophica
BRIT. HEART J. 13, N3, p. 343-347, 1951.

85. SPURNEY O.M., WOLF J.W.
Prolonged atrial flutter in Myotonic Dystrophy
AMER. J. CARDIOL. 10, N6, p. 886-889.

86. STEINERT H.
Myopathologische Beiträge Uber das klinische und anatomische Bild des Muskelschuunds der Myotoniker.
DEUTSCH Z. NERVENHEILK 37, p. 58-104, 1909.

87. VON BONSDORFF B.
Neurogenic heart lesions : Heart disease of unusual or Unknown origin.
ACTA MED. SCANDINAV. 100, p. 352-389, 1939.

88. WAREMBOURG H., JAILLARD J., DELOMEZ M., DUCATILLON Ph
Localisation cardiaque d'une Maladie de Steinert avec adiastolie.
SOC. MED. NORD. 17, p. 12, 1965.

89. WAREMBOURG H., CLAY A., DUPONT J., JAILLARD J., DOLOMEZ M., DUCATILLON Ph.
Etude anatomo-clinique d'une myotonie atrophique de Steinert avec localisation cardiaque
LILLE MEDICAL 12, p. 17, 1967.

90. WARING J.J., RAVIN A., WALKER C.E. Jr.
Studies in Dystrophia Myotonica : clinical features and treatment.
ARCH. INT. MED. 65, p. 763-799, 1940.

91. WATTERS G.V. et WILLIAMS T.W.
Apparition précoce de la dystrophie myotonique. Observation clinique et de laboratoire dans 5 familles et revue de la littérature.
ARCH. OF NEUROL. 17, N2, p. 137-152, 1967.

92. WECHSLER W., HAGER H.
Etudes au microscope électronique dans la dystrophie musculaire myotonique
ARCH. OF PSYCHIAT. 201, N6, p.668-690, 1961.

93. WELSH J.D., HAASE G.R., BYNUM T.E.
Myotonic muscular dystrophy
ARCH. INT. MED. 114, 5, p. 669, 1964.

94. DE WIND L.T., JONES R.J.
Cardiovascular observations in dystrophia myotonica
JAMA 144, p. 299-303, 1950.

95. WOLINTZ A.H., SONNENBLICK E.H., ENGEL W.K.
Sd de Stokes Adams et Arythmie cardiaque en tant que symptômes de dystrophie myotonique avec réaction à l'électrocardioversion.
ANN. OF INT. MED. 65, N6, p. 1260-1266, 1966.

96. ZIEGLER D.K., RAGOFF J.
Rare variant of myotonio-atrophica
Clinical and electro myographic study of a family
BRAIN, 79, p. 349-357, 1956.

MALADIE DE FABRY

1. BETHUNE J.E., LANDRIGAN P.L., CHIPMAN C.D.
Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease) in two brothers.
NEW ENGLAND J. MED. 264, p. 1280, 1961.

2. BRADY R.O., GAL A.E., BRADLEY R.M., MARTENSSON E., NARSHAW A.L., LASTER L.
Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramide trihexo sidase deficiency
NEW ENGLAND J. MED. 276, p. 1163, 1967.

3. CALAS E., MAFARD, MATHURIN
A propos d'un cas d'angiokératose de Fabry
BULL. SOC. FRANC. DERMATOL. et SYPH. 64, p. 682, 1957.

4. DE GROOT W.P.
Angiokeratoma corporis diffusum Fabry
DERMATOLOGICA 128, p. 321, 1964.

5. DI SANT'AGNESE P.A.
Diseases of glycogen storage with special reference to the cardiac type of generalized glycogenosis
ANN. NEW YORK ACAD. SC. 72, p. 439, 1959.

6. FABRY J.
Uber einen Fall von Angiokeratoma circumscriptum am linken Oberschenkel
DERMAT. ZTSCHR. 22, p., 1915.

7. FABRY J.
Zur Klinik und Atiologie der Angiokeratoma
ARCH. DERMAT. Suppl. 123, p. 294, 1916.

8. FALCK I., WEICKSEL A.,
Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit cardio-vaso-renalem symptomen komplex.
SAMML. SELT. KLIN. FALLE. 9, p.20, 1955.

9. FERRANS V.J., HIBBS R.G., WALSH J.H., BURCH G.E.
Cardiomyopathy, cirrhosis of the liver, and deposits of a fibrillar, polysaccharide. Report of a case with histochemical and electron microscopic study.
AM. J. CARDIOL. 17, p.457, 1966.

10. FERRANS V.J., HIBBS R.G., BURDA C.D.
The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study.
AMER. J. OF CARDIOL. 24, p. 95-110, 1969.

11. HORNBOSTEL H., SPIER W., KOCH H.
Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry) mit cardio-vasorenalem symptomentcomplex als Allgemmerkrankung.
ARZTL. WCHNSCHR. 6, p. 49, 1951.

12. HORNBOSTEL H., SCRIBA K.
Zur Diagnostik der Angiokeratoma Fabry mit kardiovasorenalem symptomenkomplex als phosphatidspeicherungs krantcheib durch Probeexcision der Haut.
KLIN. WCHNSCHR. 31, p. 68, 1953.

13. JUIF J.G., GIGONNET J.M., BERLAND H., RUFF R.
Aspect clinique et biologique des sphingolipidoses
Dans : Mucopolysaccharidoses et sphingolipidoses. Vol. 3 22e Congrès de l'Association des pédiatres de Langue Française.
EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANCAISE, p. 43-137, 1969.

14. KAHLKE V.
Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) in lipids and lipidosis.
Ed. by G. SCHLETTER, Springer Verlag HEIDELBERG, p. 332-351, 1967.,

15. KUSKE H., BAUMGARTNER P.
Demonstrationen 5 Angiokeratoma corporis diffusum Fabry nut Angenthitergrunds neurologischen, cardialen und denalen Befunden. 6 angiokeratoma corporis diffusum Fabry.
DERMATOLOGICA, 124, p. 298-300, 1962.

16. LACROUX R., LARIBAUD J.
Angiokeratome diffus de Fabry.
BULL. SOC. FRANC. DERMAT. ET SYPH. 67, p. 474, 1960.

17. LANDING B.H., SILVERMAN F.N., CRAIG J.M., JACOBY D.M., LAHEY E.M., CHADWICK D.L.
Familial neurovisceral lipoïdosis
AM. J. DIS CHILD. 108, p. 503, 1964.

18. LEDER A.A., BOSWORTH W.C.
Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease) with mitral stenosis.
AMER. J. MED. 38, p. 814-919, 1965.

19. MOSSARD J.M.
Etude clinique, anatomo-pathologique, génétique et biochimique de la Maladie de Fabry. A propos de l'analyse d'une famille alsacienne atteinte de l'affection.
THESE STRASBOURG N 113, 1970.

20. MOSSARD J.M., JOSSOT G., WALFEL L.S., BATZENSCHLAGER A., STOEBNER P., METZGER H.
Le coeur dans la Maladie de Fabry.
SOC FRANC. CARDIOL. 1972.

21. MOSSARD J.M., JOSSOT G., WOLFE L.S., BATZENSCHLAGER A., STOEBNER P., METZGERH.
Le coeur dans la Maladie de Fabry.
ARCH. MAL. COEUR, 65, N4, p. 495, 1972.

22. OPITZ J.M., STILES F.C., WISE D., RACE R.R., SANGER R. VON GEMMINGER G.R., KIERLAND R.R., CROSS E.G., DE GROOT W.P.
The genetic of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) and its linkage relations with Xg locus.
AM. J. HUM. GENET. 17, p. 325-342, 1965.

23. PARKINSON J.E., SUNSHING A.
Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry). Presenting as suspected myocardial infarction and pulmonary infarcts.
AMER. J. MED. 31, p. 951-958.

24. POMPEN A.W.M., RUITER M., WYERS H.J.G.
Angiokeratoma corporis diffusum (universale), Fabry as a sign of an unknown internal disease : two autopsy reports.
ACTA MED. SCANDINAV. 128, p. 235, 1947.

25. POMPEN A.W.M., RUITER M., WYERS H.J.G.
Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry) as a sign of an unknown internal disease : two autopsy reports.
ACTA MED. SCAND. 128, p. 234-255, 1947.

26. RUITER M.
Same further observations on angiokeratoma corporis diffusum.
BRIT. J. DERMAT. 69, p. 137, 1957.

27. RUITER M., POMPEN A.W.M.
Angiokeratoma corporis diffusum universale mit cardio-vaso-renalem symptomenkomplex bei drei brüdern.
ARCH. DERM. et SYPH. 179, p. 165, 1939.

28. SCRIBA K.
Zur pathogenesė der angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit cardio-vaso-renalem symptomenkomplex.
VERHANDL. DEUTSCH. PATH. 34, p. 221, 1951.

29. SWEELEY C.C., KLIONSKY B.
Fabry's disease : classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid.
J. BIOL. CHEM. 238, p. 3148-3150, 1963.

30. WALLACE H.J.
Angiokeratoma corporis diffusum.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 65, p. 348-357, 1958.

31. WOLFE L.S., MOSSARD J.M.
La maladie de Fabry. Editorial. Etude biochimique et clinique d'une famille alsacienne.
PRESSE MED. 78, p. 2051-2056, 1970.

32. WISE D., WALLACE H.J., JELLINEK A.H.
Angiokeratoma corporis diffusum. A clinical study of eight affected families.
QUART. J. MED. 31, p. 177-206, 1962.

MALADIE DE REFSUM

1. ALEXANDER
Phytanic acid in the Refsum's syndrome.
JOURN. OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY 29, p. 412, 1966.

2. BLANC M., SEILHAN A., JULIEN J., BOURGEOIS
Maladie de Refsum: limites du Syndrome de Guillain Barré
ANN. MEDICO-PSYCHOL. 121, N1, p. 732-733, 1963.

3. BONDUELLE M., BOUYGUES P., LORMEAU G., DELOUX G., LAUDAT P., WOLFL M.
Maladie de Refsum. Etude des lipides du sérum et des urines.
REV. NEUROL. 115, N5, p. 933-942, 1966.

4. BONDUELLE M.
Place singulière de la Maladie de Refsum parmi les neuropathies hérédo-familiales
CAH. COLL. MED. HOP. PARIS 8, p. 699-702, 1967.

5. BRADLEY W.G.
Hereditary chronic polyneuropathy. Electrophysiological and pathological studies in an affected family.
J. NEUROL. SCI. 9, p. 131-154, 1969.

6. CHATAGNON C., CHATAGNON P.A.
La Maladie de Refsum. Défaut héréditaire de la dégradation des acides gras à chaine ramifiée.
ANN. MED. PSYCHOL. 126, N5, p. 703-711, 1968.

7. COSSA P., DARCOURT G., BOUCEBCI M.
Sur un syndrome complexe proche de la Maladie de Refsum.
REV. NEUROL. 118, N3, p. 213, 1968.

8. DEREUX J., GRUNER J.E.
Maladie de Refsum. Etude d'une biopsie nerveuse au microscope électronique
1) REV. NEUROL. 109, N5, p. 564, 1963.
2) REV. NEUROL. 109, N6, p. 599-608, 1963.

9. DEREUX J.
La maladie de Refsum
GAZ. MED. FRANCE 71, N5, p. 817-825, 1964.

10. EDSTROM R., GRONTOFT O., SANDRING H.
Refsum's disease : three siblings one autopsy.
ACTA PSYCH. AND NEUROL. SCAND. 39, p. 40-50, 1959.

11. FLEMING R.
Refsum's syndrome : an unusual hereditary neuropathy
NEUROLOGY 7, N7, p. 476-479, 1957.

12. GAJDOS A.
Nature du défaut enzymatique dans la Maladie de Refsum
PRESSE MED. 75, N55, p. 2838, 1967.

13. GONATAS N.K., EVANGELISTA I., MARTIN J.
Un trouble généralisé du système nerveux, des muscles squelettiques et du coeur se rapprochant de la Maladie de Refsum et du syndrome de Hurler. II. Ultrastructure.
AM. J. MED. 42, N2, p. 169-178, 1967.

14. GORDON N., HUDSON R.E.
Refsum's syndrome : heredopathia atactica polyneuritiformis : a report of three cases, including a study of the cardiac pathology
BRAIN 82, p. 44-55, 1959.

15. GORDON N., HUDSON R.E.
Refsum's syndrome ; a report of three cases.
BRAIN 82, N1, p. 41-55, 1959.

16. GORDON N., HUDSON R.E.
Refsum's syndrome. Heredopathia atactica polyneuritiformis.
BRAIN, 82, p. 289, 1961.

17. GREPIN F.
La maladie de Refsum : mise au point des données actuelles.
THESE LYON ronéotypée, 72 p. 1967.
LYON MED. 99, N52, p. 1872-1873, 1968.

18. HEYCOCK J.B., WILSON J.
Diabetes mellitus in a child showing features of Refsum's syndrome.
ARCH. OF DISEASES OF CHILDHOOD. 33, N170, p. 320-322, 1958.

19. KAHN A. Jr.
Refsum's disease and a related disorder
J. ARKANSAS MED. SOC. 65, p. 262-263, 1968.

20. NANOU F.
Contributions à l'étude de l'hérédo ataxie polynévritique (syndrome de Refsum).
THESE PARIS N158, 50 p. 1970.

2. NEHLIL J.
Multinévrite à rechutes associée à des manifestations osseuses, cutanées et cardiaques. Affection apparentée à la Maladie de Refsum ou maladie autonome ?
PRESSE MED. 73, N37, p. 2081-2084, 1965.

22. NEVIN N.C., CUNNINGS J.N., Mc KEOWN F.
Refsum's syndrome, heredopathia atactica polyneuritiformis
BRAIN 90, N2, p. 419-428, 1967.

23. PECKER J., FEUVRIER Y.M., LE HUEROU Y.
Maladie de Refsum ; diagnostic avec certaines polyradiculo-névrites à rechutes.
REVUE NEUROL. 109, N1, p. 39-44, 1963.

24. REFSUM S.
Heredopathia atactica polyneuritiformis reconsideration.
WORLD NEUROLOGY. 1, N3, p.334-343, 1960.

25. RIBADEAU–DUMAS J.L.
La maladie de Refsum
PRESSE MED. 77, N55, p. 2085-2090, 1969.

26. ROUGIER J.
Maladie de Refsum.
ARCH. OPHTALMOL. PARIS 30, p. 665-672, 1970.

27. SCHOTT B., MASSON R., QUINCY C., HOSOTE P., DAVID M.
Refsum's syndrome. Etude clinique et biologique
REV. NEUROL. PARIS 118, N3, p. 230-236, 1968.

28. SEZILLE G.
A propos d'un cas de la Maladie de Refsum : étude biochimique.
LILLE MED. 16, p. 575-581, 1971.

29. SHY G.M., SILBERGERG D.M., APPEL S.H., MISHKIN M.M., GODFREY E.H.
A generalized disorder of nervous system, skeletal muscle and heart resembling Refsum's disease ans Hurler's syndrome.
I. Clinical, pathologic and biochemical characteristics.
AMER. J. MED. 42, N2, p. 163-168, 1967.

30. STEINBERG D., HENDERSON Hr J.H., UHLENDORF B.W., MIZE C.E., AVIGAN J., MILKE G.W.A.
Refsum's disease : nature of the enzyme defect.
ANN. OF. INT. MED. 66, N2, p. 365-395, 1967.

31. THIEBAULT F., LE MOYNE J., GUILLAUMAT L.
Deux syndromes oto-neuro-oculistiques d'origine congénitale; leur rapport avec la phacomatose de Van den Hoeve et autres dysplasies neuro ectodermiques
REV. NEUROL. 72, p. 71-75, 1939.

32. THIEBAULT F., LE MOYNE J., GUILLAUMAT L.
Maladie de Refsum.
REV. NEUROL. 104, N2, p. 152-154, 1961.

33. VELTAMA A.N., VERJAAL A.
Sur un cas d'hérédopathie ataxique polynévritique
REV. NEUROL. 104, N1, p. 15-23, 1961.

34. L'anomalie enzymatique de la Maladie de Refsum.
SEM. HOP. PARIS, 44, N7, p. 464, 1968.

LENTIGINOSE

1. CAPUTE A.J., RIMOIN D.L., KONIGSMARK B.W., ESTERLY N.B., RICHARDSON F.
Congenital deafness and multiple lentigenes. A report of cases in a mother and daughter.
ARCH. DERM. 100, p. 207, 1969.

2. GORLIN R.J., ANDERSON R.C., BLAW M.
Multiple lentigines sd, complex comprising multiple lentigines E.C.G. conduction abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormalities of genitalia, retardation of growth, sensorineural deafness, and autosomal dominant hereditary pattern.
AMER. J. DIS. CHILD. 117, p. 652, 1969.

3. KRAUNZ R.F., BLACKMON J.R.
Cardiocutaneous syndrome (continued)
NEW. ENGL. J. MED. 279, p. 325, 1968.

4. LASSON DE M., TRUDEAU J.G., GIRARD C.
Generalized lentigines associated with multiple congenital defects (leopard syndrome)
CANAD. MED. ASS. J. 103, p. 293, 1970.

5. Mc KUSICK V.A., CAPUTE A.J.
First conference on clinical delineation of birth defects national foundation.
NEW-YORK, 1968.

6. MACMILLAN D.C. (London)
Profuse lentiginosis, minor cardiac abnormality, and small stature.
PROC. ROY. SOC. MED. 62, p. 1011-1012, 1969.

7. MATTHEWS N.L.
Lentigo and electrocardiographic changes
NEW ENGL. J. MED. 278, p. 780-781, 1968.

8. MOYNAHAN E.J. (London)
Multiple symetrical moles with psychic, somatic infantilism & genital hypoplasia : Ist male case of a New Sd.
PROC. ROY. SOC. MED. 55, p. 959, 1962.

9. MOYNAHAN E.J., POLANI P.
XIII INT. CONGR. DERMA. p. 1543, 1968.

10. MOYNAHAN E.J. (London)
Progressive cardiomyopathic lentiginosis : first report of Autopsy findings in a recently recognized inheritable disorder (Autosomal Dominant).
PROC. ROY. SOC. MED. 63, p. 448-451, 1970.

11. PERNOT C., DESCHAMPS J.P., DIDIER F.
L'association d'une sténose de l'A.P. et de taches cutanées pigmentaires. A propos de 4 observations.
ARCH. FRANC. PED. 28. p. 593, 1971.

12. PERNOT C., HENRY M., WORMS A.M.
Cardiomyopathie obstructive, trouble de la conduction intra-ventriculaire et lentiginose profuse. Les syndromes cardio-cutanés génétiques.
COEUR ET MED. INT. 11, N2, p. 249-257, 1972.

13. PIPKIN A.E., PIPKIN S.W.
A pedigree of generalized lentigo.
J. HERED. 41, p. 79, 1950.

14. SANDERSON K.V.
BRIT. J. DERM. 72, p. 320, 1960.

15. SMITH R.F., PULICICCHIO L.V., HOLMES A.V.
Generalized lentigo : E.C.G. abnormalities, conduction disorders and arythmias in three cases
AMER. J. CARDIOL. 25, p. 501, 1970.

16. SOMERVILLE J., BONHAMCARTHER R.E.
The heart in lentiginosis
BRIT. HEART. J. 34,,p. 58, 1972.

17. WALTHER R.J., POLANSKY B.J. , GROTS I.A.
E.C.G. abnormalities in a family with generalized lentigo
NEW ENGL. J. MED. 275, p. 1220-1225, 1966.

18. WALTHER R.J.
Cardio cutaneous syndrome
NEW ENGL. J. MED. 278, p. 1127, 1968.

19. WATSON G.H.
Pulmonary stenosis, café-au-lait spots and dull intelligence
ARCH. DIS. CHILD. 42, p. 303-307, 1967.

20. ZEISLER C.P., BECKER S.W.
Generalized lentigo : its relation to systemic non elevated nevi.
ARCH. DERMAT. 33, p. 109-125, 1936.

21. ZOPPI G., ANDREOTTI G., MENGARDA G.
La sindrome stenosi della polmonare oligofrenia pigmentazioni cutanee (contributo clinico)
ACTA PAEDIAT. LAT. 21, p. 619, 1968.

AUTRES MALADIES FAMILIALES

1. BARLOW J.B., BOSMAN C.K.
Anevrysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome.
AMER. HEART. J. 71, p. 166, 1966.

2. BARLOW J.B., BOSMAN C.K., POCOCK W.A., MARCHAND P.
Late systolic murmurs and non-ejection ("midlate") systolic clicks.
BRIT. HEART. J. 30, p. 203, 1968.

3. FROMENT R., SILIE M., BOISSEL J.P., NORMAN J.
Le syndrome : click et souffle méso-telesystolique. A propos de formes familiales.
ARCH. MAL. COEUR 65 N 11, p. 1357-1364, 1972.

4. GARELLO L., RIBALDONE D.
La cosidetta sindrome del click mesosistolico.
GIORN. ITAL. CARD. 1, p. 449, 1971.

5. HANCOCK E.W., COHN K.
The syndrome associated with midsystolic click and late systolic murmur.
AMER. J. MED. 41, p. 183, 1966.

6. HUNT D., SLOMAN G.
Prolapse of the posterior leaflet of the mitral valve occuring in eleven members of a family.
AMER. HEART J. 78, p. 149, 1969.

7. LEIGHTON R.F., PAGE W.L., GOODWIN R.S., MOLNAR W., WOOLEY C.F., RYAN J.M.
Mild mitral regurgitation. Its characterization by intracardiac phonocardiography, and pharmacologic responses.
AMER. J. MED. 41, p. 168, 1966.

8. LINHART J.W., TAYLOR W.J.
The late apical systolic murmur. Clinical, hemodynamic and angiographic observations.
AMER. J. CARDIOL. 18, p. 164, 1966.

9. SHELL W.E., WALTON J.A., CLIFFORD M.E., WILLIS P.W.
The familial occurence of the syndrome of midlate systolic click and late systolic murmur.
CIRCULATION 39, p. 327, 1969.

10. STANNARD M., SCOMAN J.G., HARE W.S.C., GOBLE A.J.
Prolapse of the posterior leaflet of the mitral valve.
BRIT. MED. J. 3, 71, 1967.

LES TROUBLES DU RYTHME CONGENITAUX

1. ADDARII F., MARTINI L.
Blocco atrio-ventricolare e blocco di branca a tipo familiare
ATTI SOC. MED. CHIR. PADOVA. 17, p. 327, 1939.

2. BACOS J.M., EAGAN J.T., ORGAIN E.S.
Congenital familial nodal rythm.
CIRCULATION 22, p. 719, 1960.

3. CANABAL E.J., DIGHIERO J.
Bradicardia congenita familiar por disociacion auriculo-ventricular completa.
PREMIER CONGRES MONDIAL DE CARDIOLOGIE – PARIS N315, Tome 2, p. 201, 1950.

4. DOUMER E., DUMEZ L.
Syndrome de W.P.W. familial
ARCH. MAL. COEUR, 44, p. 1135, 1951.

5. FULTON Z.M.K., JUDSON C.F., NORRIS G. W.
Congenital heart block occuring in a father and two children.
AMER. J. MED. SC. 150, p. 339, 1910.

6. GAZES P.C., CULLER R.M., TABER E., KELLY T.E.
Congenital familial cardiac conduction defects.
CIRCULATION 32, p. 32-34, 1965.

7. HARNISCHFEGER W.H.
Hereditary occurence of the pre-excitation (W.P.W.) syndrome with re-entry, mechanism and concealed conduction.
CIRCULATION 19, p. 28, 1959.

8. HILMER W.
About differential diagnosis of the négative T waves. Myocardial infarction or anomaly of the excitation.
CARDIOLOGIA 49, p. 305, 1966.

9. MOSETTI A.
Blocco di branca familiare
FOLIA CARDIO. 13, p. 532-535, 1954.

10. SCHNEIDER R.G.
Familial occurence of Wolff-Parkinson-White syndrome.
AM. HEART J. 78, N1, p. 34-36, 1969.